

(19)



Europäisches Patentamt

European Patent Office

Office européen des brevets



(11)

EP 1 527 777 A1

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(43) Veröffentlichungstag:
04.05.2005 Patentblatt 2005/18

(51) Int Cl.⁷: A61K 31/375, A61P 17/16,
A61P 3/02, A61K 7/48

(21) Anmeldenummer: 04021292.0

(22) Anmeldetag: 08.09.2004

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR
HU IE IT LI LU MC NL PL PT RO SE SI SK TR
Benannte Erstreckungsstaaten:
AL HR LT LV MK

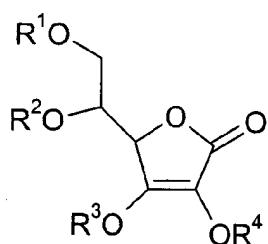
(30) Priorität: 31.10.2003 DE 10351342
27.05.2004 US 574716 P

(71) Anmelder: MERCK PATENT GmbH
64293 Darmstadt (DE)

(72) Erfinder:
 • Mujica-Fernaud, Teresa, Dr.
64289 Darmstadt (DE)
 • Carola, Christophe, Dr.
63225 Langen (DE)
 • Brunner, Marcus
64589 Stockstadt (DE)
 • Huber, Sylvia
64291 Darmstadt (DE)
 • Buchholz, Herwig, Dr.
60599 Frankfurt (DE)

(54) **Zubereitung mit antioxidanten Eigenschaften, die einen Benzoësäureester der Ascorbinsäure enthält**

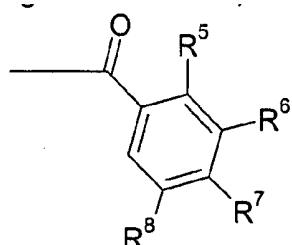
(57) Die Erfindung betrifft eine Zubereitung mit antioxidanten Eigenschaften, enthaltend zumindest eine Verbindung der Formel I oder ein kosmetisch, dermatologisch bzw. pharmakologisch verträgliches Salz oder Derivat davon,



I

wobei R¹ bis R⁴ gleich oder verschieden sein können und ausgewählt sind aus

- H
- C₆₋₂₈-Alkylcarbonsäureresten
- C₆₋₂₈-Alkenylcarbonsäureresten
- Resten gemäß Formel II,



II

- wobei R⁵-R⁸ unabhängig voneinander stehen für H, Hydroxy oder C₁₋₆-Alkoxy,

EP 1 527 777 A1

EP 1 527 777 A1

mit der Maßgabe dass mindestens einer der Reste R¹ bis R⁴ steht für einen Rest gemäß Formel II.

Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft eine Zubereitung mit antioxidanten Eigenschaften, deren Herstellung und Verwendung.

[0002] Ein Einsatzgebiet der erfindungsgemäßen Zubereitungen ist beispielsweise die Kosmetik. Aufgabe pflegender Kosmetik ist es, nach Möglichkeit den Eindruck einer jugendlichen Haut zu erhalten. Prinzipiell stehen verschiedene Wege offen, um diesen Weg zu erreichen. So können bereits vorhandene Schädigungen der Haut, wie unregelmäßige Pigmentierung oder Faltenbildung, durch abdeckende Puder oder Cremes ausgeglichen werden. Ein anderer Ansatzpunkt ist, die Haut vor Umwelteinflüssen zu schützen, die zu einer dauerhaften Schädigung und damit Alterung der Haut führen. Die Idee ist also, vorbeugend einzutreten und dadurch den Alterungsprozess hinauszuzögern. Ein Beispiel sind hierfür die bereits erwähnten UV-Filter, welche durch Absorption bestimmter Wellenlängenbereiche eine Schädigung der Haut vermeiden oder zumindest vermindern. Während bei UV-Filtern das schädigende Ereignis, die UV-Strahlung, von der Haut abgeschirmt wird, versucht man bei einem weiteren Weg, die natürlichen Abwehr- bzw. Reparaturmechanismen der Haut gegen das schädigende Ereignis zu unterstützen. Schließlich verfolgt man als weiteren Ansatzpunkt die mit zunehmendem Alter sich abschwächenden Abwehrfunktionen der Haut gegen schädigende Einflüsse auszugleichen, indem Substanzen von außen zugeführt werden, die diese nachlassende Abwehr- bzw. Reparaturfunktion ersetzen können. Beispielsweise besitzt die Haut die Fähigkeit, Radikale, die durch äußere oder innere Stressfaktoren erzeugt werden, abzufangen. Diese Fähigkeit schwächt sich mit zunehmendem Alter ab, wodurch sich der Alterungsprozess mit zunehmendem Alter beschleunigt.

[0003] Eine mehr oder minder stark ausgeprägte Sonnenbräune der Haut gilt in der modernen Gesellschaft als attraktiv und als Ausdruck von Dynamik und Sportlichkeit. Neben dieser erwünschten Wirkung der Sonne auf die Haut treten eine Reihe von unerwünschten Nebenwirkungen auf, wie Sonnenbrand oder vorzeitige Hautalterung und Faltenbildung. Von besonderer Bedeutung ist dabei der Wellenlängenbereich von 280 bis 400 nm. Dieser Bereich umfaßt UV-B-Strahlen mit einer Wellenlänge zwischen 280 und 320 nm, die bei der Bildung eines Sonnenerythems eine entscheidende Rolle spielen, wie auch UV-A-Strahlen, mit einer Wellenlänge zwischen 320 und 400 nm, welche die Haut bräunen aber auch altern lassen, die Auslösung einer erythematösen Reaktion begünstigen oder diese Reaktion bei bestimmten Menschen vergrößern oder sogar phototoxische oder photoallergische und irritative Reaktionen auslösen können.

[0004] Hautschädigungen werden nicht nur durch Sonnenlicht verursacht, sondern auch durch andere äußere Einflüsse, wie Kälte oder Wärme. Ferner unterliegt die Haut einer natürlichen Alterung, wodurch Falten entstehen und die Spannkraft der Haut nachläßt.

[0005] Eine weitere Schwierigkeit bei der Herstellung von Kosmetika besteht darin, dass Wirkstoffe, die in kosmetische Zubereitungen eingearbeitet werden sollen, oftmals nicht stabil sind und in der Zubereitung geschädigt werden können. Die Schädigungen können beispielsweise durch eine Reaktion mit Luftsauerstoff oder durch die Absorption von UV-Strahlen verursacht werden. Die so geschädigten Moleküle können durch ihre Strukturänderung z.B. ihre Farbe ändern und/oder ihre Wirksamkeit verlieren.

[0006] Ein bekannter Weg, die beschriebenen Probleme zu behandeln besteht im Zusatz von Antioxidantien zu den Zubereitungen.

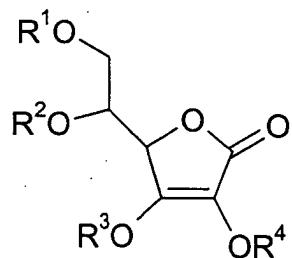
[0007] Laut CD Römpf Chemie Lexikon - Version 1.0, Stuttgart/New York: Georg Thieme Verlag 1995 handelt es sich bei Antioxidantien um Verbindungen, die unerwünschte, durch Sauerstoff-Einwirkungen u.a. oxidative Prozesse bedingte Veränderungen in den zu schützenden Stoffen hemmen oder verhindern. Einsatzgebiete sind z.B. in Kunststoffen und Kautschuk zum Schutz gegen Alterung; in Fetten zum Schutz vor Ranzigkeit, in Ölen, Viehfutter, Autobenzin und Düsentreibstoffen zum Schutz gegen Verharzung, in Transformatoren- und Turbinenöl gegen Schlammbildung, in Aromastoffen gegen Geruchsverschlechterung. Als Antioxidantien wirksam sind u.a. durch sterisch hindernde Gruppen substituierte Phenole, Hydrochinone, Brenzcatechine und Aromat. Amine sowie deren Metallkomplexe. Die Wirkung der Antioxidantien besteht laut Römpf meist darin, daß sie als Radikalfänger für die bei der Autoxidation auftretenden freien Radikale wirken.

[0008] Es besteht jedoch weiterhin Bedarf nach hautverträglichen Antioxidantien, die sich auch zum Einsatz in hautpflegenden und/oder hautaufhellenden Zubereitungen eignen.

[0009] Aufgabe der Erfindung ist es daher, eine Zusammensetzung zur Verfügung zu stellen, welche eine hautaufhellende Wirkung aufweist und/oder schützende Wirkung gegen UV-Strahlen aufweist und/oder eine schützende Wirkung gegen oxidative Stress auf Körperzellen ausübt und/oder einer Alterung der Haut entgegenwirkt.

[0010] Überraschend wurde dabei gefunden, dass bestimmte Ester der Ascorbinsäure mit Benzoesäurederivaten sich hervorragend zur Lösung der oben stehenden Aufgabe eignen. Ein erster Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist daher eine Zubereitung mit antioxidanten Eigenschaften, enthaltend zumindest eine Verbindung der Formel I oder ein kosmetisch, dermatologisch bzw. pharmakologisch verträgliches Salz oder Derivat davon,

5

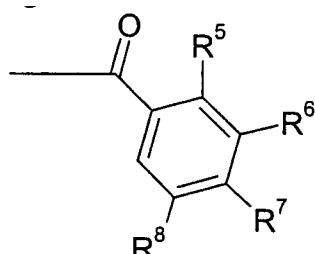


10

wobei R¹ bis R⁴ gleich oder verschieden sein können und ausgewählt sind aus

- 15
- H
 - C₆₋₂₈-Alkylcarbonsäureresten
 - C₆₋₂₈-Alkenylcarbonsäureresten
 - Resten gemäß Formel II,

20



I

II

25

- 30
- wobei R⁵-R⁸ unabhängig voneinander stehen für H, Hydroxy oder C₁₋₆-Alkoxy,

35 mit der Maßgabe dass mindestens einer der Reste R¹ bis R⁴ steht für einen Rest gemäß Formel II.

[0011] Vorteile der erfindungsgemäßen Zusammensetzungen sind dabei insbesondere die antioxidantische Wirkung und die gute Verträglichkeit, insbesondere Hautverträglichkeit. Zusätzlich sind bevorzugt der hier beschriebenen Verbindungen farblos oder nur schwach gefärbt und führen so nicht oder nur in geringer Weise zu Verfärbungen der Zubereitungen.

[0012] So eignen sich die erfindungsgemäß einzusetzenden Verbindungen nach Formel I beispielsweise hervorragend zum Ersatz von Butylhydroxytoluol (BHT) in Zubereitungen.

[0013] Insbesondere die Hydroxybenzoësäureester zeigen eine hervorragende Wasserlöslichkeit, wobei über die zusätzliche Veresterung mit Fettsäuren auch gezielt amphiphile oder öllösliche Verbindungen erhalten werden können.

40 Daher sind Verbindungen, bei denen mindestens einer der Reste R¹ bis R⁴ steht für einen Gallussäurerest und vorzugsweise ein anderer der Reste R¹ bis R⁴ steht für einen C₁₂₋₂₄-Fettsäurerest besonders bevorzugt.

[0014] Die Verbindungen der Formel I lassen sich in einfach in Zubereitungen einarbeiten, wobei insbesondere die weitgehende Unabhängigkeit vom pH-Wert der Zubereitung sich in der Praxis als Vorteil erweist.

45 **[0015]** Zudem wirken sich die Verbindungen der Formel I positiv auf die Stabilität der sie enthaltenden Zubereitungen, insbesondere gegen erhöhte Temperatur und Entmischung aus.

[0016] Von Vorteil ist auch das besondere Wirkprofil der erfindungsgemäß einzusetzenden Verbindungen, welches sich im DPPH-Assay (siehe unten) in einer hohen antiradikalischen Effizienz (AE) äußert.

50 **[0017]** Ein Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist daher auch die Verwendung der Verbindungen gemäß Formel I, wie oben angegeben, als Antioxidationsmittel mit schneller Wirkung bzw. zur Herstellung einer Zubereitung mit antioxidantien Eigenschaften.

[0018] Zudem vereinigen bevorzugte Verbindungen nach Formel I im Molekül antioxidative Eigenschaften mit UV-Absorption im UV-B-Bereich.

[0019] Weiter hemmen erfindungsgemäße Zubereitungen die Tyrosinase-Aktivität und eignen sich daher auch als hautaufhellende Zubereitungen.

55 **[0020]** Der Einsatz von physikalischen Mischungen aus Ascorbinsäure bzw. deren Derivaten mit Gallussäure bzw. deren Derivaten ist aus der Literatur bekannt:

- Beispielsweise wird in JP 08/117592 die Verwendung solcher sauerstofffangenden Mischungen als Konservie-

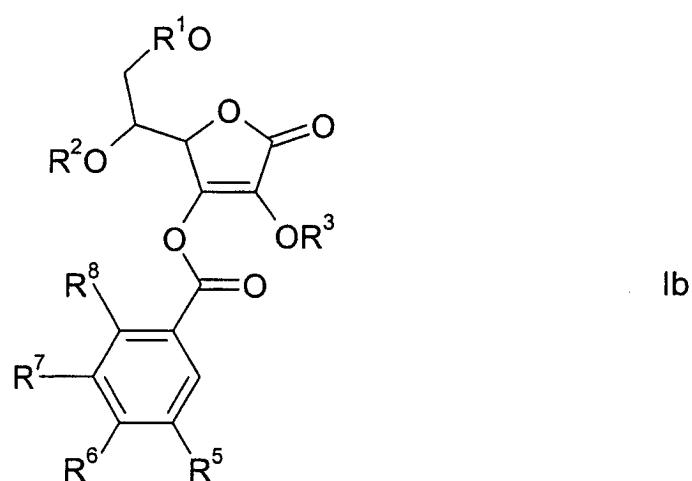
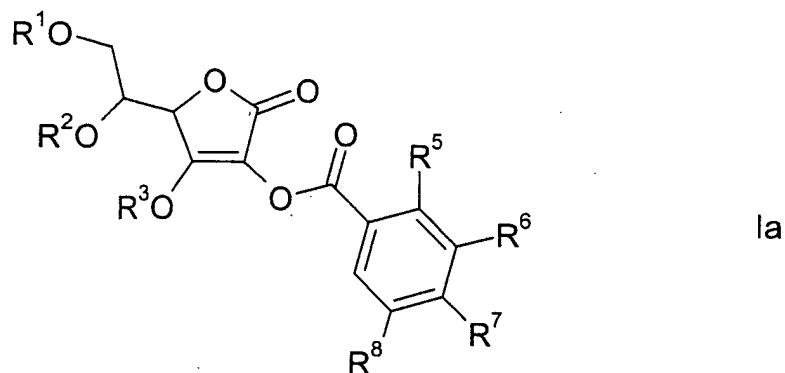
rungsmittel für Getränke beschrieben.

- In JP 04/290819 wird die Collagenase-Inhibierende Wirkung solcher Mischungen beschrieben.
- Nach JP 63/279771 eignen sich Mischungen aus Ascorbinsäure bzw. deren Derivaten mit Gallussäure bzw. deren Derivaten zur Prophylaxe gegen Protein-Denaturierung in Nahrungsmitteln.
- Nach JP 63/279771 eignen sich wässrige Lösungen aus Ascorbinsäure bzw. deren Derivaten und Gallussäure bzw. deren Derivaten um Pflanzen, Schnittblumen, Obst und Gemüse frisch zu halten.

[0021] Nur wenig Literatur existiert zu den Gallussäure-Estern der Ascorbinsäure: Aus Gan, L., Seib, P. A. J. Carbohydrate chemistry, 1998, 17 (3), 397-404 sind L-Ascorbinsäure-6-O-Gallat, L-Ascorbinsäure-6-O-(3,4-Dihydroxybenzoat) und L-Ascorbinsäure-5-O-Gallat bekannt. Die in 5- bzw. 6-Position veresterten Verbindungen fallen bei der Veresterung von Ascorbinsäure mit Gallussäure in konzentrierter Schwefelsäure im Gemisch an, wobei beschrieben ist, dass L-Ascorbinsäure-6-O-Gallat durch fraktionierende Kristallisation gereinigt werden kann. Weiter wird in der Publikation die gegenseitige Umwandlung der in 5- bzw. 6-Position veresterten Verbindungen in Lösung beschrieben. Die Eignung der Verbindungen als Antioxidans wird ebenfalls untersucht: in dem beschriebenen Test zeigt sich, dass L-Ascorbinsäure-6-O-Gallat weniger effektiv als Propylgallat, jedoch stärker als L-Ascorbinsäure bzw. L-Ascorbylpalmitat ist.

[0022] Aus der Europäischen Patentanmeldung EP-A-1 145 710 sind im Vergleich zu Vitamin C stabilisierte Ascorbinsäurederivate bekannt, welche die Synthese von epidermalen Ceramiden fördern, die Hautbarrierefunktion verbessern, das Erscheinungsbild der Haut v bzw. deren Feuchtigkeitsgehalt verbessern und sich zur Behandlung von Dermatitis eignen. Es handelt sich dabei um Ascorbinsäurederivate, welche in 2-Position entweder einen Zuckerrest tragen oder mit einer Alkyl-, Aryl-, oder Alkylaryl-säure, vorzugsweise Ferulasäure verestert sind. Optional können dabei zusätzlich die Positionen 5-O- und 6-O- in der genannten Weise verethert oder verestert sein. Als Beispiele für geeignete Ascorbinsäureester werden Ascorbyl-2-cinnamat und Ascorbyl-2-ferulat sowie (5,6-Isopropyliden)-ascorbyl-2-benzoat genannt.

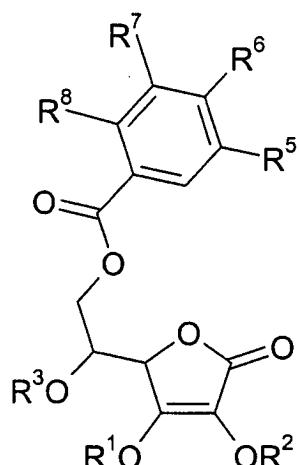
[0023] Daher sind auch die neuen Verbindungen gemäß Formel Ia-c



5

10

15



Ic

wobei R¹ bis R³ jeweils unabhängig voneinander stehen für

- 20
- H
 - C₆₋₂₈-Alkylcarbonsäureresten
 - C₆₋₂₈-Alkenylcarbonsäureresten
 - Mono-, Di-, Tri-, oder Tetrahydroxybenzoësäureresten,

25

und R⁵-R⁸ unabhängig voneinander stehen für H, Hydroxy oder C₁₋₆-Alkoxy, mit der Maßgabe, dass in Formel Ic mindestens einer der Reste R¹ bis R³ steht für einen C₆₋₂₈-Alkylcarbonsäurerest oder einen C₆₋₂₈-Alkenylcarbonsäurerest, Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

30

[0024] Dabei werden gerade diese Verbindungen auch bevorzugt in erfindungsgemäßen Zubereitungen eingesetzt.

[0025] Insbesondere bevorzugte Verbindungen sind dabei solche nach Formel Ib oder Ic bei denen R¹ für C₆₋₂₈-Alkylcarbonsäurereste oder C₆₋₂₈-Alkenylcarbonsäurereste, vorzugsweise Reste von natürlichen Fettsäuren oder Fett- säuregemischen steht.

35

[0026] Als in besonderer Weise geeignet im Sinne der Erfindung haben sich dabei L-Ascorbyl-6-O-(4-hydroxy-3,5-di-methoxy-)benzoat, L-Ascorbyl-6-O-(3,4-dihydroxy-)benzoat, L-Ascorbyl-6-O-(4-hydroxy-)benzoat, L-Ascorbyl-6-O-(4-methoxy-)benzoat, L-Ascorbyl-6-O-(3-hydroxy-)benzoat, L-Ascorbyl-6-O-(3-methoxy-)benzoat, L-Ascorbyl-6-O-(2,5-dihydroxy-)benzoat, L-Ascorbyl-6-O-(4-hydroxy-3-methoxy-)benzoat, L-Ascorbyl-3-O-Gallat, L-Ascorbyl-2-O-Gallat, L-Ascorbyl-6-O-Gallat-3-O-Palmitat oder L-Ascorbyl-3-O-Gallat-6-O-Palmitat erwiesen.

40

[0027] Bei den erfindungsgemäßen Zubereitungen handelt es sich dabei üblicherweise entweder um topisch anwendbare Zubereitungen, beispielsweise kosmetische oder dermatologische Formulierungen, oder um Arzneimittel bzw. Nahrungsmittel bzw. Nahrungsergänzungsmittel. Die Zubereitungen enthalten einen kosmetisch oder dermatologisch oder pharmazeutisch oder Nahrungsmittel-geeigneten Träger und je nach gewünschtem Eigenschaftsprofil optional weitere geeignete Inhaltsstoffe.

45

[0028] Die Verbindungen der Formel I werden erfindungsgemäß typisch in Mengen von 0,01 bis 20 Gew.-%, vorzugsweise in Mengen von 0,1 Gew.-% bis 10 Gew.-% und insbesondere bevorzugt in Mengen von 1 bis 8 Gew.-% eingesetzt. Dabei bereitet es dem Fachmann keinerlei Schwierigkeiten die Mengen abhängig von der beabsichtigten Wirkung der Zubereitung entsprechend auszuwählen.

50

[0029] Bevorzugt sind daher auch Zubereitungen enthaltend zumindest eine Verbindung der Formel I, die dadurch gekennzeichnet ist, dass mindestens zwei benachbarte Reste der Reste R⁵ bis R⁸ stehen für Hydroxy- oder Methoxy-Gruppen.

[0030] Insbesondere bevorzugte Zubereitungen enthalten zumindest eine Verbindung der Formel I, die dadurch gekennzeichnet ist, dass mindestens drei benachbarte Reste der Reste R⁵ bis R⁸ stehen für Hydroxy- oder Methoxy-Gruppen.

55

[0031] Damit die Verbindungen der Formel I ihre positive Wirkung bei topischer Anwendung besonders gut entwickeln können, kann es bevorzugt sein die Verbindungen der Formel I in tiefere Hautschichten eindringen zu lassen. Dazu stehen mehrere Möglichkeiten zur Verfügung. Zum einen können die Verbindungen der Formel I eine ausreichende Lipophilie aufweisen, um durch die äußere Hautschicht in epidermale Schichten vordringen zu können. Als weitere Möglichkeit können in der Zubereitung auch entsprechende Transportmittel, beispielsweise Liposomen, vorgesehen sein, die einen Transport der Verbindungen der Formel I durch die äußeren Hautschichten ermöglichen. Schließlich ist auch ein systemischer Transport der Verbindungen der Formel I denkbar. Die Zubereitung wird dann beispielsweise so gestaltet, dass sie für eine orale Gabe geeignet ist.

[0032] Allgemein wirken die Substanzen der Formel I als Radikalfänger. Solche Radikale werden nicht nur durch Sonnenlicht erzeugt, sondern werden unter verschiedenen Bedingungen gebildet. Beispiele sind Anoxie, die den Elektronenfluß stromauf der Cytochromoxidinasen blockiert und die Bildung von Superoxidradikalarionen bedingt; Entzündungen, die unter anderem mit der Bildung von Superoxidanionen durch die Membran-NADPH-Oxidase der Leukozyten einhergehen, die jedoch auch mit der Bildung (durch Disproportionierung in Gegenwart von Eisen (II)-ionen) der Hydroxyradikale und anderer reaktiver Spezies, die normalerweise beim Phänomen einer Phagocytose beteiligt sind, einhergehen; sowie Lipidautoxidation die im Allgemeinen durch ein Hydroxylradikal initiiert wird und lipidische Alkoxyradikale und Hydroperoxide liefert.

[0033] Es wird vermutet, dass bevorzugte Verbindungen der Formel I auch als Enzymhemmer wirken. Sie hemmen vermutlich Tyrosinase, Histidin-decarboxylase, Proteinkinasen, Elastase, Aldosereduktase sowie Hyaluronidase, und ermöglichen daher, die Unversehrtheit der Grundsubstanz vaskulärer Hüllen aufrecht zu erhalten. Ferner hemmen sie vermutlich nicht spezifisch Katechol-O-methyltransferase, wodurch die Menge der verfügbaren Katecholamine und dadurch die Gefäßfestigkeit erhöht wird. Weiter hemmen sie vermutlich AMP-Phosphodiesterase, wodurch die Substanzen ein Potential zur Hemmung der Thrombozytenaggregation aufweisen.

[0034] Aufgrund ihrer Eigenschaften eignen sich die erfindungsgemäßen Zubereitungen allgemein zur Immunprotektion und zum Schutz der DNA und RNA. Insbesondere eignen sich die Zubereitungen dabei zum Schutz von DNA und RNA vor oxidativen Angriffen, vor Radikalen und vor Schädigung durch Strahlung, insbesondere UV-Strahlung. Ein weiterer Vorteil der erfindungsgemäßen Zubereitungen ist der Zellschutz, insbesondere der Schutz von Langerhans-Zellen vor Schäden durch die oben genannten Einflüsse.

[0035] Weiter eignen sich die erfindungsgemäßen Zubereitungen bzw. Verbindungen zur Prophylaxe und/oder Behandlung von ischämischen reperfusions Schäden nach Organtransplantationen oder Herzattacken.

[0036] Aufgrund ihrer antioxidativen Wirkung können die Verbindungen als Wirkstoff zur Stabilisierung von Formulierungen gegen oxidativen Abbau eingesetzt werden.

[0037] Zusätzlich eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen als Chelatkomplexbildner für mehrwertige Metallionen, insbesondere die Ionen Ca^{2+} , Cu^{2+} , Fe^{2+} , Fe^{3+} .

[0038] Alle diese Verwendungen bzw. die Verwendung der Verbindungen der Formel I zur Herstellung entsprechend einsetzbarer Zubereitungen sind ausdrücklich auch Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

Insbesondere eignen sich bevorzugte erfindungsgemäße Zusammensetzungen auch zur Behandlung von Hautkrankheiten, die mit einer Störung der Keratinisierung verbunden sind, die die Differenzierung und Zellproliferation betrifft, insbesondere zur Behandlung der Akne vulgaris, Akne comedonicä, der polymorphen Akne, der Akne rosacea, der nodulären Akne, der Akne conglobata, der altersbedingten Aknen, der als Nebenwirkung auftretenden Aknen, wie der Akne solaris, der medikamentenbedingten Akne oder der Akne professionalis, zur Behandlung anderer Störungen der Keratinisierung, insbesondere der Ichtyosen, der ichtyosi-formen Zustände, der Darrier-Krankheit, der Keratosis palmoplantar, der Leukoplasien, der leukoplasiformen Zustände, der Haut- und Schleimhaut-flechten (Buccal) (Lichen), zur Behandlung anderer Hauterkrankungen, die mit einer Störung der Keratinisierung zusammenhängen und eine entzündliche und/oder immunoallergische Komponente haben und insbesondere aller Formen der Psoriasis, die die Haut, die Schleimhäute und die Finger und Zehennägel betreffen, und des psoriatischen Rheumas und der Hautatopien, wie Ekzemen oder der respiratorischen Atopie oder auch der Hypertrophie des Zahnfleisches, wobei die Verbindungen ferner bei einigen Entzündungen verwendet werden können, die nicht mit einer Störung der Keratinisierung zusammenhängen, zur Behandlung aller gutartigen oder bösartigen Wucherungen der Dermis oder Epidermis, die gegebenenfalls viralen Ursprungs sind, wie Verruca vulgaris. Verruca plana, Epidermodysplasia verruciformis, orale Papillomatose, Papillomatosis florida, und der Wucherungen, die durch UV-Strahlung hervorgerufen werden können, insbesondere des Epithelioma baso-cellulare und Epithelioma spinocellulare, zur Behandlung anderer Hautkrankheiten, wie der Dermatitis bullosa und der das Kollagen betreffenden Krankheiten, zur Behandlung bestimmter Augenkrankheiten, insbesondere der Hornhauterkrankungen, zur Behebung oder Bekämpfung der lichtbedingten und der mit dem Älterwerden zusammenhängenden Hautalterung, zur Verminderung der Pigmentierungen und der Keratosis actinica und zur Behandlung aller Krankheiten, die mit der normalen Alterung oder der lichtbedingten Alterung zusammenhängen, zur Vorbeugung vor oder der Heilung von Wunden/Narben der Atrophien der Epidermis und/oder Dermis, die durch lokal oder systemisch angewendete Corticosteroide hervorgerufen werden und aller sonstigen Arten der Hautatrophie, zur Vorbeugung vor oder Behandlung von Störungen der Wundheilung, zur Vermeidung oder Behebung von Schwanerschaftsstreifen oder auch zur Förderung der Wundheilung, zur Bekämpfung von Störungen der Talgproduktion, wie Hyperseborrhö bei Akne oder der einfachen Seborrhö, zur Bekämpfung von oder Vorbeugung von krebsartigen Zuständen oder vor präkanzerogenen Zuständen, insbesondere der promyelozytären Leukämien, zur Behandlung von Entzündungserkrankungen, wie Arthritis, zur Behandlung aller virusbedingten Erkrankungen der Haut oder anderer Bereiche des Körpers, zur Vorbeugung vor oder Behandlung der Alopecia, zur Behandlung von Hautkrankheiten oder Krankheiten anderer Körperbereiche mit einer immuno-logischen Komponente, zur Behandlung von Herz-/Kreislauf-Erkrankungen, wie Arteriosklerose oder Bluthochdruck, sowie des Insulin-unabhängigen Diabetes, zur Behandlung von Hautproblemen, die durch UV-Strahlung hervorgerufen werden.

[0039] Die Antioxidanten Wirkungen der Verbindungen gemäß Formel I können beispielsweise mit dem 2,2-Diphenyl-1-picrylhydrazyl(DPPH)-Assay gezeigt werden. 2,2-Diphenyl-1-picrylhydrazyl ist ein in Lösung stabiles freies Radikal. Das ungepaarte Elektron führt zu einer starken Absorptionsbande bei 515 nm, die Lösung ist dunkel-violett gefärbt. In Gegenwart eines Radikalfängers wird das Elektron gepaart, die Absorption verschwindet und die Entfärbung verläuft 5 stöchiometrisch unter Berücksichtigung der aufgenommenen Elektronen. Gemessen wird die Extinktion im Photometer. Die antiradikalische Eigenschaft der zu testenden Substanz wird bestimmt, indem man die Konzentration ermittelt, bei der 50 % des eingesetzten 2,2-Diphenyl-1-picrylhydrazyls mit dem Radikalfänger reagiert haben. Ausgedrückt wird diese Konzentration als EC_{50} , ein Wert, der unter den gegebenen Messbedingungen als Substanzeigenschaft zu 10 betrachten ist. Verglichen wird die untersuchte Substanz mit einem Standard (z.B. Tocopherol). Der EC_{50} -Wert ist dabei ein Maß für die Kapazität der jeweiligen Verbindung Radikale zu fangen. Je niedriger der EC_{50} -Wert ist, desto höher ist die Kapazität Radikale zu fangen. Im Sinne dieser Erfindung wird von einer großen oder hohen Kapazität Radikale zu fangen gesprochen, wenn der EC_{50} -Wert niedriger als der von Tocopherol.

[0040] Ein weiterer wichtiger Aspekt für die Wirkung der Antioxidantien ist die Zeit in der dieser EC_{50} -Wert erreicht wird. Diese Zeit gemessen in Minuten ergibt den T_{EC50} -Wert, der eine Aussage über die Geschwindigkeit zulässt, mit 15 der diese Antioxidantien Radikale fangen.

[0041] Die antiradikalische Effizienz (AE) (beschrieben bei C. Sanchez-Moreno, J.A. Larrauri und F. Saura-Calixto in J. Sci. Food Agric. 1998, 76(2), 270-276.) ergibt sich aus den oben genannten Größen nach folgender Beziehung:

$$AE = \frac{1}{EC_{50} T_{EC50}}$$

Eine niedrige AE ($\times 10^{-3}$) liegt im Bereich bis etwa 10, von einer mittleren AE wird im Bereich von 10 bis 20 gesprochen 20 und eine hohe AE liegt erfindungsgemäß bei Werten oberhalb 20 vor.

[0042] Dabei kann es erfindungsgemäß insbesondere bevorzugt sein, schnell wirkende Antioxidantien mit solchen mit langsamer oder zeitverzögter Wirkung zu kombinieren. Dabei sind typische Gewichtsverhältnisse der schnell wirkenden Antioxidantien zu zeitverzögert wirkenden Antioxidantien im Bereich 10:1 bis 1:10, vorzugsweise im Bereich 10:1 bis 1:1 und für hautschützende Zubereitungen insbesondere bevorzugt im Bereich 5:1 bis 2:1. In anderen erfindungsgemäß ebenfalls bevorzugten Zubereitungen kann es im Sinne einer Wirkungsoptimierung allerdings von Vorteil 30 sein, mehr zeitverzögert wirkende Antioxidantien als schnell wirkende Antioxidantien vorliegen. Typische Zusammensetzungen zeigen dann Gewichtsverhältnisse der schnell wirkenden Antioxidantien zu zeitverzögert wirkenden Antioxidantien im Bereich 1:1 bis 1:10, vorzugsweise im Bereich 1:2 bis 1:8.

[0043] Die schützende Wirkung gegen oxidativen Stress bzw. gegen die Einwirkung von Radikalen kann also weiter verbessert werden, wenn die Zubereitungen ein oder mehrere weitere Antioxidantien enthalten, wobei es dem Fachmann keinerlei Schwierigkeiten bereitet geeignet schnell oder zeitverzögert wirkende Antioxidantien auszuwählen.

[0044] In einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindungen handelt es sich bei der Zubereitung daher um eine Zubereitung zum Schutz von Körperzellen gegen oxidativen Stress, insbesondere zur Verringerung der Hautalterung, dadurch gekennzeichnet, dass sie neben den ein oder mehreren Verbindungen nach Formel I vorzugsweise ein oder mehrere weitere Antioxidantien enthält.

[0045] Es gibt viele aus der Fachliteratur bekannte und bewährte Substanzen, die als Antioxidantien verwendet werden können, z.B. Aminosäuren (z.B. Glycin, Histidin, Tyrosin, Tryptophan) und deren Derivate, Imidazole, (z.B. Urocaninsäure) und deren Derivate, Peptide wie D,L-Carnosin, D-Carnosin, L-Carnosin und deren Derivate (z.B. Anserin), Carotinoide, Carotine (z.B. α -Carotin, β -Carotin, Lycopin) und deren Derivate, Chlorogensäure und deren Derivate, Liponsäure und deren Derivate (z.B. Dihydroliponsäure), Aurothioglucose, Propylthiouracil und andere Thiole (z.B. Thioredoxin, Glutathion, Cystein, Cystin, Cystamin und deren Glycosyl-, N-Acetyl-, Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Amyl-, Butyl- und Lauryl-, Palmitoyl-, Oleyl-, γ -Linoleyl, Cholesteryl- und Glycerylester) sowie deren Salze, Dilaurylthiodipropionat, Distearylthiodipropionat, Thiodipropionsäure und deren Derivate (Ester, Ether, Peptide, Lipide, Nukleotide, Nukleoside und Salze) sowie Sulfoximinverbindungen (z.B. Buthioninsulfoximine, Homocysteinsulfoximin, Buthioninsulfone, Penta-, Hexa-, Heptathioninsulfoximin) in sehr geringen verträglichen Dosierungen (z.B. pmol bis μ mol/kg), ferner (Metall-) Chelatoren, (z.B. α -Hydroxyfettsäuren, Palmitinsäure, Phytinsäure, Lactoferrin), α -Hydroxysäuren (z.B. Citronensäure, Milchsäure, Äpfelsäure), Huminsäure, Gallensäure, Gallenextrakte, Bilirubin, Biliverdin, EDTA, EGTA und deren Derivate, ungesättigte Fettsäuren und deren Derivate, Vitamin C und Derivate (z.B. Ascorbylpalmitat, Magnesium-Ascorbylphosphat, Ascorbylacetat), Tocopherole und Derivate (z.B. Vitamin-E-acetat), Vitamin A und Derivate (z.B. Vitamin-A-palmitat) sowie Koniferylbenzoat des Benzoeharzes, Rutinsäure und deren Derivate, α -Glycosyrlutin, Ferulasäure, Furfurylidenglucitol, Carnosin, Butylhydroxytoluol, Butylhydroxyanisol, Nordohydroguajaretsäure, Trihydroxybutyphenon, Quercitin, Harnsäure und deren Derivate, Mannose und deren Derivate, Zink und dessen Derivate (z.B. ZnO, ZnSO₄), Selen und dessen Derivate (z.B. Selenmethionin), Stilbene und deren Derivate (z.B. Stilbenoxid, trans-Stilbenoxid).

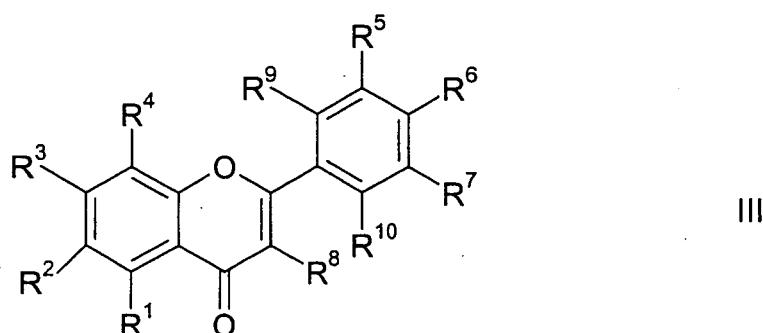
[0046] Mischungen von Antioxidantien sind ebenfalls zur Verwendung in den erfindungsgemäßen kosmetischen Zubereitungen geeignet. Bekannte und käufliche Mischungen sind beispielsweise Mischungen enthaltend als aktive Inhaltsstoffe Lecithin, L-(+)-Ascorbylpalmitat und Zitronensäure (z.B. (z.B. Oxynex® AP), natürliche Tocopherole, L-(+)-Ascorbylpalmitat, L-(+)-Ascorbinsäure und Zitronensäure (z.B. Oxynex® K LIQUID), Tocopherolextrakte aus natürlichen Quellen, L-(+)-Ascorbylpalmitat, L-(+)-Ascorbinsäure und Zitronensäure (z.B. Oxynex® L LIQUID), DL- α -Tocopherol, L-(+)-Ascorbylpalmitat, Zitronensäure und Lecithin (z.B. Oxynex® LM) oder Butylhydroxytoluol (BHT), L-(+)-Ascorbylpalmitat und Zitronensäure (z.B. Oxynex® 2004). Derartige Antioxidantien werden mit Verbindungen der Formel I in solchen Zusammensetzungen überlicherweise in Verhältnissen im Bereich von 1000:1 bis 1:1000, bevorzugt in Mengen von 100:1 bis 1:100 eingesetzt.

[0047] Die erfindungsgemäßen Zubereitungen können als weitere Inhaltsstoffe Vitamine enthalten. Bevorzugt sind Vitamine und Vitamin-Derivate ausgewählt aus Vitamin A, Vitamin-A-Propionat, Vitamin-A-Palmitat, Vitamin-A-Acetat, Retinol, Vitamin B, Thiaminchloridhydrochlorid (Vitamin B₁), Riboflavin (Vitamin B₂), Nicotinsäureamid, Vitamin C (Ascorbinsäure), Vitamin D, Ergocalciferol (Vitamin D₂), Vitamin E, DL- α -Tocopherol, Tocopherol-E-Acetat, Tocopherolhydrogensuccinat, Vitamin K₁, Esculin (Vitamin P-Wirkstoff), Thiamin (Vitamin B₁), Nicotinsäure (Niacin), Pyridoxin, Pyridoxal, Pyridoxamin, (Vitamin B₆), Panthothenäure, Biotin, Folsäure und Cobalamin (Vitamin B₁₂) in den erfindungsgemäßen kosmetischen Zubereitungen enthalten, insbesondere bevorzugt Vitamin-A-Palmitat, Vitamin C und dessen Derivaten, DL- α -Tocopherol, Tocopherol-E-Acetat, Nicotinsäure, Panthothenäure und Biotin. Vitamine werden dabei mit Verbindungen der Formel I überlicherweise in Verhältnissen im Bereich von 1000:1 bis 1:1000, bevorzugt in Mengen von 100:1 bis 1:100 eingesetzt.

[0048] Unter den Phenolen mit antioxidativer Wirkung sind die teilweise als Naturstoffe vorkommenden Polyphenole für Anwendungen im pharmazeutischen, kosmetischen oder Ernährungsbereich besonders interessant. Beispielsweise weisen die hauptsächlich als Pflanzenfarbstoffe bekannten Flavonoide oder Bioflavonoide häufig ein antioxidantes Potential auf. Mit Effekten des Substitutionsmusters von Mono- und Dihydroxyflavonen beschäftigen sich K. Lemanska, H. Szymusiak, B. Tyrakowska, R. Zielinski, I.M.C.M. Rietjens; Current Topics in Biophysics 2000, 24(2), 101-108. Es wird dort beobachtet, dass Dihydroxyflavone mit einer OH-Gruppe benachbart zur Ketofunktion oder OH-Gruppen in 3'4'- oder 6,7- oder 7,8-Position antioxidative Eigenschaften aufweisen, während andere Mono- und Dihydroxyflavone teilweise keine antioxidativen Eigenschaften aufweisen.

[0049] Häufig wird Quercetin (Cyanidanol, Cyanidenolon 1522, Meletin, Sophoretin, Ericin, 3,3',4',5,7-Pentahydroxyflavon) als besonders wirksames Antioxidans genannt (z.B. C.A. Rice-Evans, N.J. Miller, G. Paganga, Trends in Plant Science 1997, 2(4), 152-159). K. Lemanska, H. Szymusiak, B. Tyrakowska, R. Zielinski, A.E.M.F. Soffers, I.M. C.M. Rietjens; Free Radical Biology&Medicine 2001, 31(7), 869-881 untersuchen die pH-Abhängigkeit der antioxidativen Wirkung von Hydroxyflavonen. Über den gesamten pH-Bereich zeigt Quercetin die höchste Aktivität der untersuchten Strukturen.

[0050] Geeignete Antioxidantien sind weiter Verbindungen der Formel III



wobei R¹ bis R¹⁰ gleich oder verschieden sein können und ausgewählt sind aus

- H
- OR¹¹
- geradkettigen oder verzweigten C₁- bis C₂₀-Alkylgruppen,
- geradkettigen oder verzweigten C₃- bis C₂₀-Alkenylgruppen,
- geradkettigen oder verzweigten C₁- bis C₂₀-Hydroxyalkylgruppen, wobei die Hydroxygruppe an ein primäres oder sekundäres Kohlenstoffatom der Kette gebunden sein kann und weiter die Alkylkette auch durch Sauerstoff unterbrochen sein kann, und/oder

- C₃- bis C₁₀-Cycloalkylgruppen und/oder C₃- bis C₁₂-Cycloalkenylgruppen, wobei die Ringe jeweils auch durch -(CH₂)_n-Gruppen mit n = 1 bis 3 überbrückt sein können,
- wobei alle OR¹¹ unabhängig voneinander stehen für

- 5
- OH
 - geradkettige oder verzweigte C₁- bis C₂₀-Alkyloxygruppen,
 - geradkettigen oder verzweigten C₃- bis C₂₀-Alkenyloxygruppen,
 - geradkettigen oder verzweigten C₁- bis C₂₀-Hydroxyalkoxygruppen, wobei die Hydroxygruppe(n) an ein primäre oder sekundäre Kohlenstoffatome der Kette gebunden sein können und weiter die Alkylkette auch durch Sauerstoff unterbrochen sein kann, und/oder
 - C₃- bis C₁₀-Cycloalkyloxygruppen und/oder C₃- bis C₁₂-Cycloalkenyoxygruppen, wobei die Ringe jeweils auch durch -(CH₂)_n-Gruppen mit n = 1 bis 3 überbrückt sein können und/oder,
 - Mono- und/oder Oligoglycosylreste,

- 10
- 15
- mit der Maßgabe, dass mindestens 4 Reste aus R¹ bis R⁷ stehen für OH und dass im Molekül mindestens 2 Paare benachbarter Gruppen -OH vorliegen,
 - oder R², R⁵ und R⁶ für OH und die Reste R¹, R³, R⁴ und R⁷⁻¹⁰ für H stehen,

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

70

75

80

85

90

95

100

105

110

115

120

125

130

135

140

145

150

155

160

165

170

175

180

185

190

195

200

205

210

215

220

225

230

235

240

245

250

255

260

265

270

275

280

285

290

295

300

305

310

315

320

325

330

335

340

345

350

355

360

365

370

375

380

385

390

395

400

405

410

415

420

425

430

435

440

445

450

455

460

465

470

475

480

485

490

495

500

505

510

515

520

525

530

535

540

545

550

555

560

565

570

575

580

585

590

595

600

605

610

615

620

625

630

635

640

645

650

655

660

665

670

675

680

685

690

695

700

705

710

715

720

725

730

735

740

745

750

755

760

765

770

775

780

785

790

795

800

805

810

815

820

825

830

835

840

845

850

855

860

865

870

875

880

885

890

895

900

905

910

915

920

925

930

935

940

945

950

955

960

965

970

975

980

985

990

995

1000

1005

1010

1015

1020

1025

1030

1035

1040

1045

1050

1055

1060

1065

1070

1075

1080

1085

1090

1095

1100

1105

1110

1115

1120

1125

1130

1135

1140

1145

1150

1155

1160

1165

1170

1175

1180

1185

1190

1195

1200

1205

1210

1215

1220

1225

1230

1235

1240

1245

1250

1255

1260

1265

1270

1275

1280

1285

1290

1295

1300

1305

1310

1315

1320

1325

1330

1335

1340

1345

1350

1355

1360

1365

1370

1375

1380

1385

1390

1395

1400

1405

1410

1415

1420

1425

1430

1435

1440

1445

1450

1455

1460

1465

1470

1475

1480

1485

1490

1495

1500

1505

1510

1515

1520

1525

1530

1535

1540

1545

1550

1555

1560

1565

1570

1575

1580

1585

1590

1595

1600

1605

1610

1615

1620

1625

1630

1635

1640

1645

1650

1655

1660

1665

1670

1675

1680

1685

1690

1695

1700

1705

1710

1715

1720

1725

1730

1735

1740

1745

1750

1755

1760

1765

1770

1775

1780

1785

1790

1795

1800

1805

1810

1815

1820

1825

1830

1835

1840

1845

1850

1855

1860

1865

1870

1875

1880

1885

1890

1895

1900

1905

1910

1915

1920

1925

1930

1935

1940

1945

1950

1955

1960

1965

1970

1975

1980

1985

1990

1995

2000

2005

2010

2015

2020

2025

2030

2035

2040

2045

2050

2055

2060

2065

2070

2075

2080

2085

2090

2095

2100

2105

2110

2115

2120

2125

2130

2135

2140

2145

2150

2155

2160

2165

2170

2175

2180

2185

2190

2195

2200

2205

2210

2215

2220

2225

2230

2235

2240

2245

2250

2255

2260

2265

2270

2275

2280

2285

2290

2295

2300

2305

2310

2315

2320

2325

2330

2335

2340

2345

2350

2355

2360

2365

2370

2375

2380

2385

2390

2395

2400

2405

2410

2415

2420

2425

2430

2435

2440

2445

2450

2455

2460

2465

2470

2475

2480

2485

2490

2495

2500

2505

2510

2515

2520

2525

2530

2535

2540

2545

2550

2555

2560

2565

2570

2575

2580

2585

2590

2595

2600

2605

2610

2615

2620

2625

2630

2635

2640

2645

2650

2655

2660

2665

2670

2675

2680

2685

2690

2695

2700

2705

2710

2715

2720

2725

2730

2735

2740

2745

2750

2755

2760

2765

2770

2775

2780

2785

2790

2795

2800

2805

2810

2815

2820

2825

2830

2835

2840

2845

2850

2855

2860

2865

2870

2875

2880

2885

2890

2895

2900

2905

2910

2915

2920

2925

2930

2935

2940

2945

2950

2955

2960

2965

2970

2975

2980

2985

2990

2995

3000

3005

3010

3015

3020

3025

3030

3035

3040

3045

3050

3055

3060

3065

3070

3075

3080

3085

3090

3095

3100

3105

3110

3115

3120

3125

3130

3135

3140

3145

3150

3155

3160

3165

3170

3175

3180

3185

3190

3195

3200

3205

3210

3215

3220

3225

3230

3235

3240

3245

3250

3255

3260

3265

3270

3275

3280

3285

3290

3295

3300

3305

3310

3315

3320

3325

3330

3335

3340

3345

3350

3355

3360

3365

3370

3375

3380

3385

3390

3395

3400

3405

3410

3415

3420

3425

3430

3435

3440

3445

3450

3455

3460

3465

3470

3475

3480

3485

3490

3495

3500

3505

3510

3515

3520

3525

3530

3535

3540

3545

3550

3555

3560

3565

3570

3575

3580

3585

3590

3595

3600

3605

3610

3615

3620

3625

3630

3635

3640

3645

3650

3655

3660

3665

3670

3675

3680

3685

3690

3695

3700

3705

3710

3715

3720

3725

3730

3735

3740

3745

3750

3755

3760

3765

3770

3775

3780

3785

3790

3795

3800

3805

3810

3815

3820

3825

3830

3835

3840

3845

3850

3855

3860

3865

3870

3875

3880

3885

3890

3895

3900

3905

3910

3915

3920

3925

3930

3935

3940

3945

3950

3955

3960

3965

3970

3975

3980

3985

3990

3995

4000

4005

4010

4015

4020

4025

4030

4035

4040

4045

4050

4055

4060

4065

4070

4075

4080

4085

4090

4095

4100

4105

4110

4115

4120

4125

4130

4135

4140

4145

4150

4155

4160

4165

4170

4175

4180

4185

4190

4195

4200

4205

4210

4215

4220

4225

4230

4235

4240

4245

4250

4255

4260

4265

4270

4275

4280

4285

4290

4295

4300

4305

4310

4315

4320

4325

4330

4335

4340

4345

4350

4355

4360

4365

4370

4375

4380

4385

4390

4395

4400

4405

4410

4415

4420

4425

4430

4435

4440

4445

4450

4455

4460

4465

4470

4475

4480

4485

4490

4495

4500

4505

4510

4515

4520

4525

4530

4535

4540

4545

4550

4555

4560

4565

4570

4575

4580

4585

4590

4595

4600

4605

4610

4615

4620

4625

4630

4635

4640

4645

4650

4655

4660

4665

4670

4675

4680

4685

4690

4695

4700

4705

4710

4715

4720

4725

4730

4735

4740

4745

4750

4755

4760

4765

4770

4775

4780

4785

4790

4795

4800

4805

4810

4815

4820

4825

4830

4835

4840

4845

4850

4855

4860

4865

4870

4875

4880

4885

4890

4895

4900

4905

4910

4915

4920

4925

4930

4935

4940

4945

4950

4955

4960

4965

4970

4975

4980

4985

4990

4995

5000

5005

5010

5015

5020

5025

5030

5035

5040

5045

5050

5055

5060

5065

5070

5075

5080

5085

5090

5095

5100

5105

5110

5115

5120

5125

5130

5135

5140

5145

5150

5155

5160

5165

5170

5175

5180

5185

5190

5195

5200

5205

5210

5215

5220

5225

5230

5235

5240

5245

5250

5255

5260

5265

5270

5275

5280

5285

5290

5295

5300

5305

5310

5315

5320

5325

5330

5335

5340

5345

5350

5355

5360

5365

5370

5375

5380

5385

5390

5395

5400

5405

5410

5415

5420

5425

5430

5435

5440

5445

5450

5455

5460

5465

5470

5475

5480

5485

5490

5495

5500

5505

5510

5515

5520

5525

5530

5535

5540

5545

5550

5555

5560

5565

5570

5575

5580

5585

5590

5595

5600

5605

5610

5615

5620

5625

5630

5635

5640

5645

5650

5655

5660

5665

5670

5675

5680

5685

5690

5695

5700

5705

5710

5715

5720

5725

5730

5735

5740

5745

5750

5755

5760

5765

5770

5775

5780

5785

5790

5795

5800

5805

5810

5815

5820

5825

5830

<p

[0063] Die in der Liste aufgeführten Verbindungen sind nur als Beispiele aufzufassen. Selbstverständlich können auch andere UV-Filter verwendet werden.

[0064] Diese organischen UV-Filter werden in der Regel in einer Menge von 0,5 bis 10 Gewichtsprozent, vorzugsweise 1 - 8 %, in kosmetische Formulierungen eingearbeitet.

[0065] Weitere geeignete organische UV-Filter sind z.B.

- 2-(2H-Benzotriazol-2-yl)-4-methyl-6-(2-methyl-3-(1,3,3,3-tetramethyl-1-(trimethylsilyloxy)disiloxanyl)propyl)phenol (z.B. Silatrizole®),
- 4,4'-[6-[4-((1,1-Dimethylethyl)aminocarbonyl)phenylamino]-1,3,5-triazin-2,4-diyl]diimino]bis(benzoesäure-2-ethylhexylester) (z.B. Uvasorb® HEB),
- Dimethicone diethylbenzalmalonate (CAS-Nr. 207 574-74-1)
- 2,2'-Methylen-bis-(6-(2H-benzotriazol-2-yl)-4-(1,1,3,3-tetramethylbutyl)phenol) (CAS-Nr. 103 597-45-1)
- 2,2'-(1,4-Phenylen)bis-(1H-benzimidazol-4,6-disulfonsäure, Mononatriumsalz) (CAS-Nr. 180 898-37-7) und
- 2,4-bis-[{4-(2-Ethyl-hexyloxy)-2-hydroxyl}-phenyl]-6-(4-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin (CAS-Nr. 103 597-45-, 187 393-00-6).
- 4,4'-[6-[4-((1,1-Dimethylethyl)aminocarbonyl)phenylamino]-1,3,5-triazin-2,4-diyl]diimino]bis(benzoesäure-2-ethylhexylester) (z.B. Uvasorb® HEB),

[0066] Weitere geeignete UV-Filter sind auch Methoxyflavone entsprechend der älteren Deutschen Patentanmeldung DE 10232595.2.

[0067] Organische UV-Filter werden in der Regel in einer Menge von 0,5 bis 20 Gewichtsprozent, vorzugsweise 1 - 15 %, in kosmetische Formulierungen eingearbeitet.

[0068] Als anorganische UV-Filter sind solche aus der Gruppe der Titandioxide wie z.B. gecoatetes Titandioxid (z. B. Eusolex® T-2000, Eusolex® T-AQUA), Zinkoxide (z.B. Sachtotec®), Eisenoxide oder auch Ceroxide denkbar. Diese anorganischen UV-Filter werden in der Regel in einer Menge von 0,5 bis 20 Gewichtsprozent, vorzugsweise 2 - 10 %, in kosmetische Zubereitungen eingearbeitet.

[0069] Bevorzugte Verbindungen mit UV-filternden Eigenschaften sind 3-(4'-Methylbenzyliden)-dl-kampfer, 1-(4-tert-Butylphenyl)-3-(4-methoxy-phenyl)-propan-1,3-dion, 4-Isopropylidibenzoylmethan, 2-Hydroxy-4-meth-oxy--ben-zophenon, Methoxyzimtsäureoctylester, 3,3,5-Trimethyl-cyclo-hexylsali-cylat, 4-(Dimethylamino)benzoësäure-2-ethylhexylester, 2-Cyano-3,3-di-phenyl-acrylsäure-2-ethylhexylester, 2-Phenyl-benzimidazol-5-sulfonsäure sowie ihre Kalium-, Natrium- und Triethanol-aminsalze.

[0070] Durch Kombination von einer oder mehrerer Verbindungen der Formel I mit weiteren UV-Filtern kann die Schutzwirkung gegen schädliche Einwirkungen der UV-Strahlung optimiert werden.

[0071] Optimierte Zusammensetzungen können beispielsweise die Kombination der organischen UV-Filter 4'-Methoxy-6-hydroxyflavon mit 1-(4-tert-Butylphenyl)-3-(4-methoxyphenyl)propan-1,3-dion und 3-(4'-Methylbenzyliden)-dl-kampfer enthalten. Mit dieser Kombination ergibt sich ein Breitbandschutz, der durch Zusatz von anorganischen UV-Filtern, wie Titandioxid-Mikropartikeln noch ergänzt werden kann.

[0072] Alle genannten UV-Filter können auch in verkapselter Form eingesetzt werden. Insbesondere ist es von Vorteil organische UV-Filter in verkapselter Form einzusetzen. Im Einzelnen ergeben sich die folgende Vorteile:

- Die Hydrophilie der Kapselwand kann unabhängig von der Löslichkeit des UV-Filters eingestellt werden. So können beispielsweise auch hydrophobe UV-Filter in rein wässrige Zubereitungen eingearbeitet werden. Zudem wird der häufig als unangenehm empfundene ölige Eindruck beim Auftragen der hydrophobe UV-Filter enthaltenden Zubereitung unterbunden.
- Bestimmte UV-Filter, insbesondere Dibenzoylmethanderivate, zeigen in kosmetischen Zubereitungen nur eine verminderte Photostabilität. Durch Verkapselung dieser Filter oder von Verbindungen, die die Photostabilität dieser Filter beeinträchtigen, wie beispielsweise Zimtsäurederivate, kann die Photostabilität der gesamten Zubereitung erhöht werden.
- In der Literatur wird immer wieder die Hautpenetration durch organische UV-Filter und das damit verbundene Reizpotential beim direkten Auftragen auf die menschliche Haut diskutiert. Durch die hier vorgeschlagene Verkapselung der entsprechenden Substanzen wird dieser Effekt unterbunden.
- Allgemein können durch Verkapselung einzelner UV-Filter oder anderer Inhaltsstoffe Zubereitungsprobleme, die durch Wechselwirkung einzelner Zubereitungsbestandteile untereinander entstehen, wie Kristallisierungsvorgänge, Ausfällungen und Agglomerationbildung vermieden werden, da die Wechselwirkung unterbunden wird.

[0073] Daher ist es erfindungsgemäß bevorzugt, wenn ein oder mehrere der oben genannten UV-Filter in verkapselter Form vorliegen. Vorteilhaft ist es dabei, wenn die Kapseln so klein sind, dass sie mit dem bloßen Auge nicht beobachtet werden können. Zur Erzielung der o.g. Effekte ist es weiterhin erforderlich, dass die Kapseln hinreichend

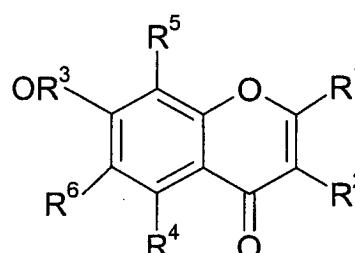
stabil sind und den verkapselten Wirkstoff (UV-Filter) nicht oder nur in geringem Umfang an die Umgebung abgeben.

[0074] Geeignete Kapseln können Wände aus anorganischen oder organischen Polymeren aufweisen. Beispielsweise wird in US 6,242,099 B1 die Herstellung geeigneter Kapseln mit Wänden aus Chitin, Chitin-Derivaten oder polyhydroxylierten Polyaminen beschrieben. Erfindungsgemäß besonders bevorzugt einzusetzende Kapseln weisen Wände auf, die durch einen SolGel-Prozeß, wie er in den Anmeldungen WO 00/09652, WO 00/72806 und WO 00/71084 beschrieben ist, erhalten werden können. Bevorzugt sind hier wiederum Kapseln, deren Wände aus Kieselgel (Silica; undefiniertes Silicium-oxid-hydroxid) aufgebaut sind. Die Herstellung entsprechender Kapseln ist dem Fachmann beispielsweise aus den zitierten Patentanmeldungen bekannt, deren Inhalt ausdrücklich auch zum Gegenstand der vorliegenden Anmeldung gehört.

[0075] Dabei sind die Kapseln in erfindungsgemäßen Zubereitungen vorzugsweise in solchen Mengen enthalten, die gewährleisten, dass die verkapselten UV-Filter in den oben angegebenen Mengen in der Zubereitung vorliegen.

[0076] Die erfindungsgemäßen Zubereitungen können darüber hinaus weitere übliche hautschonende oder hautpflegende Wirkstoffe enthalten. Dies können prinzipiell alle den Fachmann bekannten Wirkstoffe sein.

[0077] Dies können Chromon-Derivate sein. Dabei werden vorzugsweise bestimmte Chromen-2-on-Derivate, die sich als Wirkstoffe zur vorbeugenden Behandlung von menschlicher Haut und menschlicher Haare gegen Alterungsprozesse und schädigende Umwelteinflüssen eignen, unter der Bezeichnung Chromon-Derivate verstanden. Sie zeigen gleichzeitig ein niedriges Irritationspotential für die Haut, beeinflussen die Wasserbindung in der Haut positiv, erhalten oder erhöhen die Elastizität der Haut und fördern somit eine Glättung der Haut. Diese Verbindungen entsprechen vorzugsweise der Formel IV



IV

wobei

R¹ und R² gleich oder verschieden sein können und ausgewählt sind aus

- 35
- H, -C(=O)-R⁷, -C(=O)-OR⁷,
 - geradkettigen oder verzweigten C₁- bis C₂₀-Alkylgruppen,
 - geradkettigen oder verzweigten C₃- bis C₂₀-Alkenylgruppen, geradkettigen oder verzweigten C₁- bis C₂₀-Hydroxyalkylgruppen, wobei die Hydroxygruppe an ein primäres oder sekundäres Kohlenstoffatom der Kette gebunden sein kann und weiter die Alkylkette auch durch Sauerstoff unterbrochen sein kann, und/oder
- 40
- C₃- bis C₁₀-Cycloalkylgruppen und/oder C₃- bis C₁₂-Cycloalkenylgruppen, wobei die Ringe jeweils auch durch -(CH₂)_n-Gruppen mit n = 1 bis 3 überbrückt sein können,
R³ steht für H oder geradkettige oder verzweigte C₁- bis C₂₀-Alkylgruppen,
R⁴ steht für H oder OR⁸,
 - R⁵ und R⁶ gleich oder verschieden sein können und ausgewählt sind aus
- 45
- -H, -OH,
 - geradkettigen oder verzweigten C₁- bis C₂₀-Alkylgruppen,
 - geradkettigen oder verzweigten C₃- bis C₂₀-Alkenylgruppen,
 - geradkettigen oder verzweigten C₁- bis C₂₀-Hydroxyalkylgruppen,
- 50
- wobei die Hydroxygruppe an ein primäres oder sekundäres Kohlenstoffatom der Kette gebunden sein kann und weiter die Alkylkette auch durch Sauerstoff unterbrochen sein kann und
- R⁷ steht für H, geradkettige oder verzweigte C₁- bis C₂₀-Alkylgruppen, eine Polyhydroxy-Verbindung, wie vorzugsweise einen Ascorbinsäurerest oder glycosidische Reste und
- R⁸ steht für H oder geradkettige oder verzweigte C₁- bis C₂₀-Alkylgruppen,
- 55
- wobei mindestens 2 der Substituenten R¹, R², R⁴-R⁶ verschieden von H sind oder mindestens ein Substituent aus R¹ und R² für -C(=O)-R⁷ oder -C(=O)-OR⁷ steht.

[0078] Der Anteil an einer oder mehreren Verbindungen ausgewählt Cromon-Derivaten in der erfindungsgemäßen

Zubereitung beträgt vorzugsweise von 0,001 bis 5 Gew.%, besonders bevorzugt von 0,01 bis 2 Gew.% bezogen auf die gesamte Zubereitung.

[0079] Weiter kann es bevorzugt sein, wenn die erfindungsgemäße Zubereitung mindestens ein Repellent enthält, wobei das Repellent vorzugsweise ausgewählt aus N,N-Diethyl-3-methylbenzamid, 3-(Acetyl-butyl-amino)-propionsäure Ethylester, Dimethylphthalat, Butopyronoxyl, 2,3,4,5-bis-(2-Butylen)-tetrahydro-2-furaldehyd, N,N-Caprylsäure-diethylamid, N,N-Diethylbenzamid, o-Chlor-N,N-diethylbenzamid, Dimethylcarbat, Di-npropylisocinchomeronat, 2-Ethylhexan-1,3-diol, N-Octyl-bicycloheptendiecarboximid, Piperonyl-butoxid, 1-(2-Methylpropyloxycarbonyl)-2-(hydroxyethyl)-piperidin oder Mischungen davon, wobei es insbesondere bevorzugt ausgewählt ist aus N,N-Diethyl-3-methylbenzamid, 3-(Acetyl-butyl-amino)-propionsäure-ethylester 1-(2-Methylpropyloxycarbonyl)-2-(hydroxyethyl)-piperidin oder Mischungen davon.

[0080] Bei den erfindungsgemäßen Zubereitungen, die Repellentien enthalten, handelt es sich dabei vorzugsweise um Insektenabwehrmittel. Insektenabwehrmittel werden in Form von Lösungen, Gelen, Stiften, Rollern, Pump-Sprays und Aerosol-Sprays angeboten, wobei Lösungen und Sprays den Hauptteil der im Handel erhältlichen Produkte bilden. Basis für diese beiden Produktformen sind meist alkoholische bzw. wässrig-alkoholische Lösungen unter Zusatz fettender Substanzen und leichter Parfümierung.

[0081] Besonders bevorzugt Wirkstoffe sind Pyrimidincarbonsäuren und/oder Aryloxime.

[0082] Pyrimidincarbonsäuren kommen in halophilen Mikroorganismen vor und spielen bei der Osmoregulation dieser Organismen eine Rolle (E. A. Galinski et al., Eur. J. Biochem., 149 (1985) Seite 135-139). Dabei sind unter den Pyrimidincarbonsäuren insbesondere Ectoin ((S)-1,4,5,6-Tetrahydro-2-methyl-4-pyrimidincarbonsäure) und Hydroxyectoin ((S,S)-1,4,5,6-Tetrahydro-5-hydroxy-2-methyl-4-pyrimidincarbonsäure und deren Derivate zu nennen. Diese Verbindungen stabilisieren Enzyme und andere Biomoleküle in wässrigen Lösungen und organischen Lösungsmitteln. Weiter stabilisieren sie insbesondere Enzyme gegen denaturierende Bedingungen, wie Salze, extreme pH-Werte, Tenside, Harnstoff, Guanidiniumchlorid und andere Verbindungen.

[0083] Ectoin und Ectoin-Derivate wie Hydroxyectoin können vorteilhaft in Arzneimitteln verwendet werden. Insbesondere kann Hydroxyectoin zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Hauterkrankungen eingesetzt werden. Andere Einsatzgebiete des Hydroxyectoins und anderer Ectoin-Derivate liegen typischerweise in Gebieten in denen z.B. Trehalose als Zusatzstoff verwendet wird. So können Ectoin-Derivate, wie Hydroxyectoin, als Schutzstoff in getrockneten Hefe- und Bakterienzellen Verwendung finden. Auch pharmazeutische Produkte wie nicht glykosylierte, pharmazeutische wirksame Peptide und Proteine z.B. t-PA können mit Ectoin oder seinen Derivaten geschützt werden.

[0084] Unter den kosmetischen Anwendungen ist insbesondere die Verwendung von Ectoin und Ectoin-Derivaten zur Pflege von gealterter, trockener oder gereizter Haut zu nennen. So wird in der europäischen Patentanmeldung EP-A-0 671 161 insbesondere beschrieben, dass Ectoin und Hydroxyectoin in kosmetischen Zubereitungen wie Puder, Seifen, tensidhaltigen Reinigungsprodukten, Lippenstiften, Rouge, Make-Ups, Pflegecremes und Sonnenschutzpräparaten eingesetzt werden.

[0085] Dabei wird vorzugsweise eine Pyrimidincarbonsäure gemäß der unten stehenden Formel V eingesetzt,



worin R¹ ein Rest H oder C1-8-Alkyl, R² ein Rest H oder C1-4-Alkyl und R³, R⁴, R⁵ sowie R⁶ jeweils unabhängig voneinander ein Rest aus der Gruppe H, OH, NH₂ und C1-4-Alkyl sind. Bevorzugt werden Pyrimidincarbonsäuren eingesetzt, bei denen R² eine Methyl- oder eine Ethylgruppe ist und R¹ bzw. R⁵ und R⁶ H sind. Insbesondere bevorzugt werden die Pyrimidincarbonsäuren Ectoin ((S)-1,4,5,6-Tetrahydro-2-methyl-4-pyrimidincarbonsäure) und Hydroxyectoin ((S,S)-1,4,5,6-Tetrahydro-5-hydroxy-2-methyl-4-pyrimidincarbonsäure) eingesetzt. Dabei enthalten die erfindungsgemäßen Zubereitungen derartige Pyrimidincarbonsäuren vorzugsweise in Mengen bis zu 15 Gew.-%. Vorzugsweise werden die Pyrimidincarbonsäuren dabei in Verhältnissen von 100:1 bis 1:100 zu den Verbindungen der Formel I eingesetzt, wobei Verhältnisse im Bereich 1:10 bis 10:1 besonders bevorzugt sind.

[0086] Unter den Aryloximen wird vorzugsweise 2-Hydroxy-5-methylurophephenonoxim, welches auch als HMLO, LPO oder F5 bezeichnet wird, eingesetzt. Seine Eignung zum Einsatz in kosmetischen Mitteln ist beispielsweise aus der Deutschen Offenlegungsschrift DE-A-4116123 bekannt. Zubereitungen, die 2-Hydroxy-5-methylurophephenonoxim enthalten, sind demnach zur Behandlung von Hauterkrankungen, die mit Entzündungen einhergehen, geeignet. Es ist

bekannt, dass derartige Zubereitungen z.B. zur Therapie der Psoriasis, unterschiedlicher Ekzemformen, irritativer und toxischer Dermatitis, UV-Dermatitis sowie weiterer allergischer und/oder entzündlicher Erkrankungen der Haut und der Hautanhänge gebilde verwendet werden können. Erfindungsgemäße Zubereitungen, die neben der Verbindung der Formel I zusätzlich eine Aryloxim, vorzugsweise 2-Hydroxy-5-methylauophenonoxim enthalten, zeigen überraschende antiinflammatorische Eignung. Dabei enthalten die Zubereitungen vorzugsweise 0,01 bis 10 Gew.-% des Aryloxims, wobei es insbesondere bevorzugt ist, wenn die Zubereitung 0,05 bis 5 Gew.-% Aryloxim enthält.

[0087] In einer weiteren ebenfalls bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung enthält die erfindungsgemäße Zubereitung mindestens einen Selbstbräuner.

[0088] Als vorteilhafte Selbstbräuner können unter anderem eingesetzt werden:

10

15

20

25

30

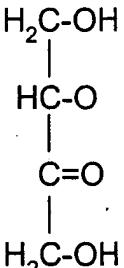
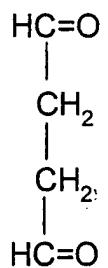
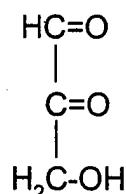
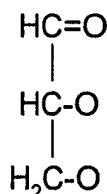
35

40

45

50

55

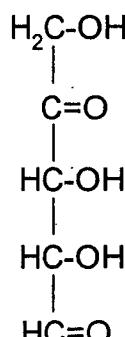


Glycerolaldehyd

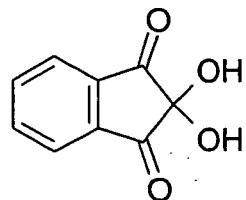
Hydroxymethylglyoxal

 γ -Dialdehyd

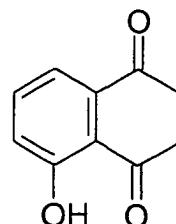
Erythrulose



6-Aldo-D-Fructose



Ninhydrin

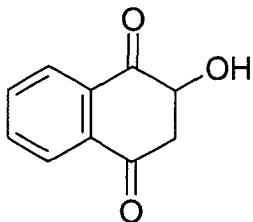


5-Hydroxy-1,4-naphthoquinone (Juglon)

[0089] Ferner ist das 5-Hydroxy-1,4-naphthoquinon (Juglon) zu nennen, das aus den Schalen frischer Walnüsse extrahiert wird

sowie das in den Henna-Blättern vorkommende 2-Hydroxy-1,4-naphthoquinon (Lawson).

5



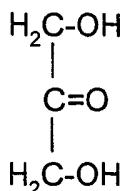
10

2-Hydroxy-1,4-naphthochinon (Lawson)

[0090] Ganz besonders bevorzugt ist das 1,3-Dihydroxyaceton (DHA), ein im menschlichen Körper vorkommender dreiwertiger Zucker und dessen Derivate.

15

20



25

1,3-Dihydroxyaceton (DHA)

[0091] Die Verwendung eines erfindungsgemäßen nanopartikulären UV-Schutzmittels zur Stabilisierung von Selbstbräunern, insbesondere Dihydroxyaceton oder Dihydroxyacetonderivaten ist ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

30

[0092] Ferner können die erfindungsgemäßen Zubereitungen auch Farbstoffe und Farbpigmente enthalten. Die Farbstoffe und -pigmente können aus der entsprechenden Positivliste der Kosmetikverordnung bzw. der EG-Liste kosmetischer Färbemittel ausgewählt werden. In den meisten Fällen sind sie mit den für Lebensmittel zugelassenen Farbstoffen identisch. Vorteilhafte Farbpigmente sind beispielsweise Titandioxid, Glimmer, Eisenoxide (z. B. Fe_2O_3 , Fe_3O_4 , $\text{FeO}(\text{OH})$) und/oder Zinnoxid. Vorteilhafte Farbstoffe sind beispielsweise Carmin, Berliner Blau, Chromoxidgrün, Ultramerinblau und/oder Manganviolett. Es ist insbesondere vorteilhaft, die Farbstoffe und/oder Farbpigmente aus der folgenden Liste zu wählen. Die Colour Index Nummern (CIN) sind dem Rowe Colour Index, 3. Auflage, Society of Dyers and Colourists, Bradford, England, 1971 entnommen.

35

40

45

50

55

Chemische oder sonstige Bezeichnung	CIN	Farbe
Pigment Green	10006	grün
Acid Green 1	10020	Grün
2,4-Dinitrohydroxynaphthalin-7-sulfonsäure	10316	Gelb
Pigment Yellow 1	11680	Gelb
Pigment Yellow 3	11710	Gelb
Pigment Orange 1	11725	Orange
2,4-Dihydroxyazobenzol	11920	Orange
Solvent Red 3	12010	Rot
1-(2'-Chlor-4'-nitro-1'-phenylazo)-2-hydroxynaphthalin	12085	Rot
Pigment Red 3	12120	Rot
Ceresrot; Sudanrot; Fettrot G	12150	Rot
Pigment Red 112	12370	Rot
Pigment Red 7	12420	Rot
Pigment Brown 1	12480	Braun
4-(2'-Methoxy-5'sulfonsäurediethylamid-1'-phenylazo)-3-hydroxy-5"-chloro-2",4"-dimethoxy-2-naphthoësäureanilid	12490	Rot

(fortgesetzt)

Chemische oder sonstige Bezeichnung	CIN	Farbe
Disperse Yellow 16	12700	Gelb
1-(4-Sulfo-1-phenylazo)-4-amino-benzol-5-sulfosäure	13015	Gelb
2,4-Dihydroxy-azobenzol-4'-sulfosäure	14270	Orange
2-(2,4-Dimethylphenylazo-5-sulfosäure)-1-hydroxynaphthalin-4-sulfosäure	14700	Rot
2-(4-Sulfo-1-naphthylazo)-1-naphthol-4-sulfosäure	14720	Rot
2-(6-Sulfo-2,4-xylylazo)-1-naphthol-5-sulfosäure	14815	Rot
1-(4'-Sulfophenylazo)-2-hydroxynaphthalin	15510	Orange
1-(2-Sulfosäure-4-chlor-5-carbonsäure-1-phenylazo)-2-hydroxynaphthalin	15525	Rot
1-(3-Methyl-phenylazo-4-sulfosäure)-2-hydroxynaphthalin	15580	Rot
1-(4',(8')-Sulfosäurenaphthylazo)-2-hydroxynaphthalin	15620	Rot
2-Hydroxy-1,2'-azonaphthalin-1'-sulfosäure	15630	Rot
3-Hydroxy-4-phenylazo-2-naphthylcarbonsäure	15800	Rot
1-(2-Sulfo-4-methyl-1-phenylazo)-2-naphthylcarbonsäure	15850	rot
1-(2-Sulfo-4-methyl-5-chlor-1-phenylazo)-2-hydroxynaphthalin-3-carbonsäure	15865	Rot
1-(2-Sulfo-1-naphthylazo)-2-hydroxynaphthalin-3-carbonsäure	15880	Rot
1-(3-Sulfo-1-phenylazo)-2-naphthol-6-sulfosäure	15980	Orange
1-(4-Sulfo-1-phenylazo)-2-naphthol-6-sulfosäure	15985	Gelb
Allura Red	16035	Rot
1-(4-Sulfo-1-naphthylazo)-2-naphthol-3,6-disulfosäure	16185	Rot
Acid Orange 10	16230	Orange
1-(4-Sulfo-1-naphthylazo)-2-naphthol-6,8-disulfosäure	16255	Rot
1-(4-Sulfo-1-naphthylazo)-2-naphthol-3,6,8-trisulfosäure	16290	Rot
8-Amino-2-phenylazo-1-naphthol-3,6-disulfosäure	17200	Rot
Acid Red 1	18050	Rot
Acid Red 155	18130	Rot
Acid Yellow 121	18690	Gelb
Acid Red 180	18736	Rot
Acid Yellow 11	18820	Gelb
Acid Yellow 17	18965	Gelb
4-(4-Sulfo-1-phenylazo)-1-(4-sulfophenyl)-5-hydroxy-pyrazolon-3-carbonsäure	19140	Gelb
Pigment Yellow 16	20040	Gelb
2,6-(4'-Sulfo-2",4"-dimethyl)-bis-phenylazo)1,3-dihydroxybenzol	20170	Orange
Acid Black 1	20470	schwarz
Pigment Yellow 13	21100	Gelb
Pigment Yellow 83	21108	Gelb
Solvent Yellow	21230	Gelb
Acid Red 163	24790	Rot
Acid Red 73	27290	Rot
2-[4'-(4"-Sulfo-1"-phenylazo)-7'-sulfo-1'-naphthylazo]-1-hydroxy-7-aminonaphthalin-3,6-disulfosäure	27755	schwarz
4-[4"-Sulfo-1"-phenylazo)-7'-sulfo-1'-naphthylazo]-1-hydroxy-8-acetyl-aminonaphthalin-3,5-disulfosäure	28440	schwarz
Direct Orange 34, 39, 44, 46, 60	40215	Orange
Food Yellow	40800	Orange
trans-β-Apo-8'-Carotinaldehyd (C ₃₀)	40820	Orange
trans-Apo-8'-Carotinsäure (C ₃₀)-ethylester	40850	Orange
Canthaxanthin	40850	Orange
Acid Blue 1	42045	Blau
2,4-Disulfo-5-hydroxy-4'-4"-bis-(diethylamino)triphenyl-carbinol	42051	Blau

(fortgesetzt)

	Chemische oder sonstige Bezeichnung	CIN	Farbe
5	4-[(-4-N-Ethyl-p-sulfobenzylamino)-phenyl-(4-hydroxy-2-sulfophenyl)-(methylen)-1-(N-ethyl-N-p-sulfobenzyl)-2,5-cyclohexadienimin]	42053	Grün
	Acid Blue 7	42080	Blau
	(N-Ethyl-p-sulfobenzyl-amino)-phenyl-(2-sulfophenyl)-methylen-(N-ethyl-N-p-sulfo-benzyl) Δ ^{2,5} -cyclohexadienimin	42090	Blau
10	Acid Green 9	42100	Grün
	Diethyl-di-sulfobenzyl-di-4-amino-2-chlor-di-2-methylfuchsonimmonium	42170	Grün
	Basic Violet 14	42510	Violett
	Basic Violet 2	42520	Violett
15	2'-Methyl-4'-(N-ethyl-N-m-sulfobenzyl)-amino-4''-(N-diethyl)-amino-2-methyl-N-ethyl-N-m-sulfobenzylfuchsonimmonium	42735	Blau
	4'-(N-Dimethyl)-amino-4''-(N-phenyl)-aminonaphtho-N-dimethylfuchsonimmonium	44045	Blau
	2-Hydroxy-3,6-disulfo-4,4'-bis-dimethylaminonaphthofuchsonimmonium	44090	Grün
	Acid Red 52	45100	Rot
20	3-(2'-Methylphenylamino)-6-(2'-methyl-4'-sulfophenylamino)-9-(2"-carboxyphenyl)-xantheniumsalz	45190	Violett
	Acid Red 50	45220	Rot
	Phenyl-2-oxyfluoron-2-carbonsäure	45350	gelb
	4,5-Dibromfluorescein	45370	Orange
25	2,4,5,7-Tetrabromfluorescein	45380	Rot
	Solvent Dye	45396	Orange
	Acid Red 98	45405	Rot
	3',4',5',6'-Tetrachlor-2,4,5,7-tetrabromfluorescein	45410	Rot
	4,5-Diiodfluorescein	45425	Rot
30	2,4,5,7-Tetraiodfluorescein	45430	Rot
	Chinophthalon	47000	Gelb
	Chinophthalon-disulfosäure	47005	Gelb
	Acid Violet 50	50325	Violett
35	Acid Black 2	50420	schwarz
	Pigment Violet 23	51319	Violett
	1,2-Dioxyanthrachinon, Calcium-Sluminiumkomplex	58000	Rot
	3-Oxypyren-5,8,10-sulfosäure	59040	Grün
	1-Hydroxy-4-N-phenyl-aminoanthrachinon	60724	Violett
40	1-Hydroxy-4-(4'-methylphenylamino)-anthrachinon	60725	Violett
	Acid Violet 23	60730	Violett
	1,4-Di(4'-methyl-phenylamino)-anthrachinon	61565	Grün
	1,4-Bis-(o-sulfo-p-toluidino)-anthrachinon	61570	Grün
45	Acid Blue 80	61585	Blau
	Acid Blue 62	62045	Blau
	N,N'-Dihydro-1,2,1',2'-anthrachinonazin	69800	Blau
	Vat Blue 6; Pigment Blue 64	69825	Blau
	Vat Orange 7	71105	orange
50	Indigo	73000	Blau
	Indigo-disulfosäure	73015	Blau
	4,4'-Dimethyl-6,6'-dichlorthioindigo	73360	Rot
	5,5'Dichlor-7,7'-dimethylthioindigo	73385	violett
	Quinacridone Violet 19	73900	violett
55	Pigment Red 122	73915	Rot
	Pigment Blue 16	74100	blau
	Phthalocyanine	74160	blau

(fortgesetzt)

Chemische oder sonstige Bezeichnung	CIN	Farbe
5 Direct Blue 86	74180	blau
Chlorierte Phthalocyanine	74260	grün
Natural Yellow 6, 19; Natural Red 1	75100	gelb
Bixin, Nor-Bixin	75120	orange
10 Lycopin	75125	gelb
trans-alpha-, bet- bzw. gamma-Carotin	75130	orange
Keto- und/oder Hydroxylderivate des Carotins	75135	gelb
Guanin oder Perlglanzmittel	75170	weiß
15 1,7-Bis-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)1,6-heptadien-3,5-dion	75300	gelb
Komplexsalz (Na, Al, Ca) der Karminsäure	75470	Rot
20 Chlorophyll a und b; Kupferverbindungen der Chlorophylle und Chlorophylline	75810	grün
Aluminium	77000	weiß
Tonerdehydrat	77002	weiß
Wasserhaltige Aluminiumsilikate	77004	weiß
25 Ultramarin	77007	blau
Pigment Red 101 und 102	77015	Rot
Bariumsulfat	77120	weiß
Bismutoxychlorid und seine Gemische mit Glimmer	77163	weiß
Calciumcarbonat	77220	weiß
30 25 Calciumsulfat	77231	weiß
Kohlenstoff	77266	schwarz
Pigment Black 9	77267	schwarz
Carbo medicinalis vegetabilis	77268	schwarz
35 :1	77288	grün
Chromoxid	77278	grün
Chromoxid, wasserhaltig	77346	grün
Pigment Blue 28, Pigment Green 14	77400	braun
Pigment Metal 2	77480	braun
40 35 Gold	77489	orange
Eisenoxide und -hydroxide	77491	rot
Eisenoxid	77492	gelb
Eisenoxidhydrat	77499	schwarz
45 Eisenoxid	77510	blau
Mischungen aus Eisen(II)- und Eisen(III)-hexacyahoferrat	77713	weiß
Pigment White 18	77742	violett
Mangananimoniumdiphosphat	77745	rot
45 50 Manganphosphat; $Mn_3(PO_4)_2 \cdot 7 H_2O$	77820	weiß
Silber	77891	weiß
Titandioxid und seine Gemische mit Glimmer	77947	weiß
Zinkoxid	6,7-Dimethyl-9-(1'-D-ribityl)-isoalloxazin, Lactoflavin	gelb
50 55 Zuckerkulör	77947	braun
Capsanthin, Capsorubin		orange
Betanin		rot
Benzopyryliumsalzem, Anthocyane		rot
Aluminium-, Zink-, Magnesium- und Calciumstearat		weiß
Bromthymolblau		blau

[0093] Es kann ferner günstig sein, als Farbstoff eine oder mehrere Substanzen aus der folgenden Gruppe zu

wählen:

5 2,4-Dihydroxyazobenzol, 1-(2'-Chlor-4'-nitro-1'phenylazo)-2-hydroxynaphthalin, Ceresrot, 2-(4-Sulfo-1-naphthylazo)-1-naphthol-4-sulfosäure, Calciumsalz der 2-Hydroxy-1,2'-azonaphthalin-1'-sulfosäure, Calcium- und Bariumsalze der 1-(2-Sulfo-4-methyl-1-phenylazo)-2-naphthylcarbonsäure, Calciumsalz der 1-(2-Sulfo-1-naphthylazo)-2-hydroxynaphthalin-3-carbonsäure, Aluminiumsalz der 1-(4-Sulfo-1-phenylazo)-2-naphthol-6-sulfosäure, Aluminiumsalz der 1-(4-Sulfo-1-naphthylazo)-2-naphthol-3,6-disulfosäure, 1-(4-Sulfo-1-naphthylazo)-2-naphthol-6,8-disulfosäure, Aluminiumsalz der 4-(4-Sulfo-1-phenylazo)-2-(4-sulfophenyl)-5-hydroxy-pyrazolon-3-carbonsäure, Aluminium- und Zirkoniumsalze von 4,5-Dibromfluorescein, Aluminium- und Zirkoniumsalze von 2,4,5,7-Tetrabromfluorescein, 3',4',5',6'-Tetrachlor-2,4,5,7-tetrabromfluorescein und sein Aluminiumsalz, Aluminiumsalz von 2,4,5,7-Tetraiodfluorescein, Aluminiumsalz der Chinophthalon-disulfosäure, Aluminiumsalz der Indigo-disulfosäure, rotes und schwarzes Eisenoxid (CIN: 77 491 (rot) und 77 499 (schwarz)), Eisenoxidhydrat (CIN: 77492), Manganammoniumdiphosphat und Titandioxid.

15 [0094] Ferner vorteilhaft sind öllösliche Naturfarbstoffe, wie z. B. Paprikaextrakt, β -Carotin oder Cochenille.

[0095] Vorteilhaft im Sinne der vorliegenden Erfindung sind ferner Gelcrèmes mit einem Gehalt an Perlglanzpigmenten. Bevorzugt sind insbesondere die im folgenden aufgelisteten Arten von Perlglanzpigmenten:

20 1. Natürliche Perlglanzpigmente, wie z. B.

- 25 a) "Fischsilber" (Guanin/Hypoxanthin-Mischkristalle aus Fischschuppen) und
b) "Perlmutt" (vermahlene Muschelschalen)

2. Monokristalline Perlglanzpigmente wie z. B. Bismuthoxychlorid (BiOCl)

3. Schicht-Substrat Pigmente: z. B. Glimmer / Metalloxid

[0096] Basis für Perlglanzpigmente sind beispielsweise pulverförmige Pigmente oder Ricinusöldispersionen von Bismuthoxychlorid und/oder Titandioxid sowie Bismuthoxychlorid und/oder Titandioxid auf Glimmer. Insbesondere vorteilhaft ist z. B. das unter der CIN 77163 aufgelistete Glanzpigment.

30 [0097] Vorteilhaft sind ferner beispielsweise die folgenden Perlglanzpigmentarten auf Basis von Glimmer/Metalloxid:

Gruppe	Belegung/ Schichtdicke	Farbe
Silberweiße Perlglanzpigmente	TiO_2 : 40-60 nm	silber
Interferenzpigmente	TiO_2 : 60-80 nm	gelb
	TiO_2 : 80-100 nm	rot
	TiO_2 : 100-140 nm	blau
	TiO_2 : 120-160 nm	grün
Farbglanzpigmente	Fe_2O_3	bronze
	Fe_2O_3	kupfer
	Fe_2O_3	rot
	Fe_2O_3	rotviolett
	Fe_2O_3	rotgrün
	Fe_2O_3	schwarz
Kombinationspigmente	TiO_2 / Fe_2O_3	Goldtöne
	TiO_2 / Cr_2O_3	grün
	TiO_2 / Berliner Blau	tiefblau

[0098] Besonders bevorzugt sind z. B. die von der Firma Merck unter den Handelsnamen Timiron, Colorona oder Dichrona erhältlichen Perlglanzpigmente.

[0099] Die Liste der genannten Perlglanzpigmente soll selbstverständlich nicht limitierend sein. Im Sinne der vorliegenden Erfindung vorteilhafte Perlglanzpigmente sind auf zahlreichen, an sich bekannten Wegen erhältlich. Beispielsweise lassen sich auch andere Substrate außer Glimmer mit weiteren Metalloxiden beschichten, wie z. B. Silica und dergleichen mehr. Vorteilhaft sind z. B. mit TiO_2 und Fe_2O_3 beschichtete SiO_2 -Partikel ("Ronaspheren"), die von der Firma Merck vertrieben werden und sich besonders für die optische Reduktion feiner Fältchen eignen.

[0100] Es kann darüber hinaus von Vorteil sein, gänzlich auf ein Substrat wie Glimmer zu verzichten. Besonders bevorzugt sind Perlglanzpigmente, welche unter der Verwendung von SiO_2 hergestellt werden. Solche Pigmente, die auch zusätzlich gonichromatische Effekte haben können, sind z. B. unter dem Handelsnamen Sicodearl Fantastico bei der Firma BASF erhältlich.

[0101] Weiterhin vorteilhaft können Pigmente der Firma Engelhard / Mearl auf Basis von Calcium Natrium Borosilikat, die mit Titandioxid beschichtet sind, eingesetzt werden. Diese sind unter dem Namen Reflecks erhältlich. Sie weisen durch ihre Partikelgröße von 40-80 μm zusätzlich zu der Farbe einen Glitzereffekt auf.

[0102] Besonders vorteilhaft sind ferner auch Effektpigmente, welche unter der Handelsbezeichnung Metasomes Standard / Glitter in verschiedenen Farben (yellow, red, green, blue) von der Firma Flora Tech erhältlich sind. Die Glitterpartikel liegen hierbei in Gemischen mit verschiedenen Hilfs- und Farbstoffen (wie beispielsweise den Farbstoffen mit den Colour Index (CI) Nummern 19140, 77007, 77289, 77491) vor.

[0103] Die Farbstoffe und Pigmente können sowohl einzeln als auch im Gemisch vorliegen sowie gegenseitig miteinander beschichtet sein, wobei durch unterschiedliche Beschichtungsdicken im allgemeinen verschiedene Farbefekte hervorgerufen werden. Die Gesamtmenge der Farbstoffe und farbgebenden Pigmente wird vorteilhaft aus dem Bereich von z. B. 0,1 Gew.% bis 30 Gew.%, vorzugsweise von 0,5 bis 15 Gew.%, insbesondere von 1,0 bis 10 Gew.% gewählt, jeweils bezogen auf das Gesamtgewicht der Zubereitungen.

[0104] Alle Verbindungen oder Komponenten, die in den Zubereitungen verwendet werden können, sind entweder bekannt und käuflich erwerbar oder können nach bekannten Verfahren synthetisiert werden.

[0105] Die eine oder die mehreren Verbindungen der Formel I können in der üblichen Weise in kosmetische oder dermatologische Zubereitungen eingearbeitet werden. Geeignet sind Zubereitungen für eine äußerliche Anwendung, beispielsweise als Creme, Lotion, Gel, oder als Lösung, die auf die Haut aufgesprührt werden kann. Für eine innerliche Anwendung sind Darreichungsformeln wie Kapseln, Dragees, Pulver, Tabletten-Lösungen oder Lösungen geeignet.

[0106] Als Anwendungsform der erfindungsgemäßen Zubereitungen seien z.B. genannt: Lösungen, Suspensionen, Emulsionen, PIT-Emulsionen, Pasten, Salben, Gele, Cremes, Lotionen, Puder, Seifen, tensidhaltige Reinigungspräparate, Öle, Aerosole und Sprays. Weitere Anwendungsformen sind z.B. Sticks, Shampoos und Duschbäder. Der Zubereitung können beliebige übliche Trägerstoffe, Hilfsstoffe und gegebenenfalls weitere Wirkstoffe zugesetzt werden.

[0107] Vorzuziehende Hilfsstoffe stammen aus der Gruppe der Konservierungsstoffe, Antioxidantien, Stabilisatoren, Lösungsvermittler, Vitamine, Färbemittel, Geruchsverbesserer.

[0108] Salben, Pasten, Cremes und Gele können die üblichen Trägerstoffe enthalten, z.B. tierische und pflanzliche Fette, Wachse, Paraffine, Stärke, Traganth, Cellulosederivate, Polyethylenglykole, Silicone, Bentonite, Kieselsäure, Talkum und Zinkoxid oder Gemische dieser Stoffe.

[0109] Puder und Sprays können die üblichen Trägerstoffe enthalten, z.B. Milchzucker, Talkum, Kieselsäure, Aluminiumhydroxid, Calciumsilikat und Polyamid-Pulver oder Gemische dieser Stoffe. Sprays können zusätzlich die üblichen Treibmittel, z.B. Chlorfluorkohlenwasserstoffe, Propan/Butan oder Dimethylether, enthalten.

[0110] Lösungen und Emulsionen können die üblichen Trägerstoffe wie Lösungsmittel, Lösungsvermittler und Emulgatoren, z.B. Wasser, Ethanol, Isopropanol, Ethylcarbonat, Ethylacetat, Benzylalkohol, Benzylbenzoat, Propylenglykol, 1,3-Butylglykol, Öle, insbesondere Baumwollsaatöl, Erdnussöl, Maiskeimöl, Olivenöl, Rizinusöl und Sesamöl, Glycerinfettsäureester, Polyethylenglykole und Fettsäureester des Sorbitans oder Gemische dieser Stoffe enthalten.

[0111] Suspensionen können die üblichen Trägerstoffe wie flüssige Verdünnungsmittel, z.B. Wasser, Ethanol oder Propylenglykol, Suspendiermittel, z.B. ethoxylierte Isostearylalkohole, Polyoxyethylensorbitester und Polyoxyethylen-sorbitanester, mikrokristalline Cellulose, Aluminiummetahydroxid, Bentonit, Agar-Agar und Traganth oder Gemische dieser Stoffe enthalten.

[0112] Seifen können die üblichen Trägerstoffe wie Alkalisalze von Fettsäuren, Salze von Fettsäurehalbestern, Fettsäureeiweißhydrolysaten, Isothionate, Lanolin, Fettalkohol, Pflanzenöle, Pflanzenextrakte, Glycerin, Zucker oder Gemische dieser Stoffe enthalten.

[0113] Tensidhaltige Reinigungsprodukte können die üblichen Trägerstoffe wie Salze von Fettalkoholsulfaten, Fettalkoholethersulfaten, Sulfobbernsteinsäurehalbestern, Fettsäureeiweißhydrolysaten, Isothionate, imidazoliniumderivate, Methyltaurate, Sarksinat, Fettsäureamidethersulfate, Alkylamidobetaine, Fettalkohole, Fettsäureglyceride, Fettsäurediethanolamide, pflanzliche und synthetische Öle, Lanolinderivate, ethoxylierte Glycerinfettsäureester oder Gemische dieser Stoffe enthalten.

[0114] Gesichts- und Körperöle können die üblichen Trägerstoffe wie synthetische Öle wie Fettsäureester, Fettalkohole, Silikonöle, natürliche Öle wie Pflanzenöle und ölige Pflanzenauszüge, Paraffinöle, Lanolinöle oder Gemische

dieser Stoffe enthalten.

[0115] Weitere typische kosmetische Anwendungsformen sind auch Lippenstifte, Lippenpflegestifte, Mascara, Eye-liner, Lidschatten, Rouge, Puder-, Emulsions- und Wachs-Make up sowie Sonnenschutz-, Prä-Sun- und After-Sun-Präparate.

[0116] Zu den bevorzugten erfindungsgemäßen Zubereitungsformen gehören insbesondere Emulsionen.

[0117] Erfindungsgemäße Emulsionen sind vorteilhaft und enthalten z. B. die genannten Fette, Öle, Wachse und anderen Fettkörper, sowie Wasser und einen Emulgator, wie er üblicherweise für einen solchen Typ der Zubereitung verwendet wird.

[0118] Die Lipidphase kann vorteilhaft gewählt werden aus folgender Substanzgruppe:

- 10 - Mineralöle, Mineralwachse
- Öle, wie Triglyceride der Caprin- oder der Caprylsäure, ferner natürliche Öle wie z. B. Rizinusöl;
- Fette, Wachse und andere natürliche und synthetische Fettkörper, vorzugsweise Ester von Fettsäuren mit Alkoholen niedriger C-Zahl, z.B. mit Isopropanol, Propylenglykol oder Glycerin, oder Ester von Fett-Ikoholen mit Alkansäuren niedriger C-Zahl oder mit Fettsäuren;
- 15 - Silikonöle wie Dimethylpolysiloxane, Diethylpolysiloxane, Diphenylpolysiloxane sowie Mischformen daraus.

[0119] Die Ölphase der Emulsionen, Oleogele bzw. Hydrodispersionen oder Lipodispersionen im Sinne der vorliegenden Erfindung wird vorteilhaft gewählt aus der Gruppe der Ester aus gesättigtem und/oder ungesättigten, verzweigten und/oder unverzweigten Alkancarbonsäuren einer Kettenlänge von 3 bis 30 C-Atomen und gesättigten und/oder ungesättigten, verzweigten und/oder unverzweigten Alkoholen einer Kettenlänge von 3 bis 30 C-Atomen, aus der Gruppe der Ester aus aromatischen Carbonsäure und gesättigten und/oder ungesättigten, verzweigten und/oder unverzweigten Alkoholen einer Kettenlänge von 3 bis 30 C-Atomen. Solche Esteröle können dann vorteilhaft gewählt werden aus der Gruppe Isopropylmyristat, Isopropylpalmitat, Isopropylstearat, Isopropyloleat, n-Butylstearat, n-Hexyl-laurat, n-Decyloleat, Isooctylstearat, Isononylstearat, Isononylisononanoat, 2-Ethylhexylpalmitat, 2-Ethylhexyllaurat, 2-Hexaldecylstearat, 2-Octyldodecylpalmitat, Oleyloleat, Oleylerucat, Erucyloleat, Erucylerucat sowie synthetische, halbsynthetische und natürliche Gemische solcher Ester, z. B. Jojobaöl.

[0120] Ferner kann die Ölphase vorteilhaft gewählt werden aus der Gruppe der verzweigten und unverzweigten Kohlenwasserstoffe und -wachse, der Silikonöle, der Dialkylether, der Gruppe der gesättigten oder ungesättigten, verzweigten oder unverzweigten Alkohole, sowie der Fettsäuretriglyceride, namentlich der Triglycerinester gesättigter und/oder ungesättigter, verzweigter und/oder unverzweigter Alkancarbonsäuren einer Kettenlänge von 8 bis 24, insbesondere 12-18 C-Atomen. Die Fettsäuretriglyceride können beispielsweise vorteilhaft gewählt werden aus der Gruppe der synthetischen, halbsynthetischen und natürlichen Öle, z. B. Olivenöl, Sonnenblumenöl, Sojaöl, Erdnussöl, Rapsöl, Mandelöl, Palmöl, Kokosöl, Palmkernöl und dergleichen mehr.

[0121] Auch beliebige Abmischungen solcher Öl- und Wachskomponenten sind vorteilhaft im Sinne der vorliegenden Erfindung einzusetzen. Es kann auch gegebenenfalls vorteilhaft sein, Wachse, beispielsweise Cetylpalmitat, als alleinige Lipidkomponente der Ölphase einzusetzen.

[0122] Vorteilhaft wird die Ölphase gewählt aus der Gruppe 2-Ethylhexylisostearat, Octyldodecanol, Isotridecylisononanoat, Isoeicosan, 2-Ethylhexylcocoat, C₁₂₋₁₅-Alkylbenzoat, Capryl-Caprinsäure-triglycerid, Dicaprylether.

[0123] Besonders vorteilhaft sind Mischungen aus C₁₂₋₁₅-Alkylbenzoat und 2-Ethylhexylisostearat, Mischungen aus C₁₂₋₁₅-Alkylbenzoat und Isotridecylisononanoat sowie Mischungen aus C₁₂₋₁₅-Alkylbenzoat, 2-Ethylhexylisostearat und Isotridecylisononanoat.

[0124] Von den Kohlenwasserstoffen sind Paraffinöl, Squalan und Squalen vorteilhaft im Sinne der vorliegenden Erfindung zu verwenden.

[0125] Vorteilhaft kann auch die Ölphase ferner einen Gehalt an cyclischen oder linearan Silikonölen aufweisen oder vollständig aus solchen Ölen bestehen, wobei allerdings bevorzugt wird, außer dem Silikonöl oder den Silikonölen einen zusätzlichen Gehalt an anderen Ölphasenkomponenten zu verwenden.

[0126] Vorteilhaft wird Cyclomethicon (Octamethylcyclotetrasiloxan) als erfindungsgemäß zu verwendendes Silikonöl eingesetzt. Aber auch andere Silikonöle sind vorteilhaft im Sinne der vorliegenden Erfindung zu verwenden, beispielsweise Hexamethylcyclotrisiloxan, Polydimethylsiloxan, Poly(methylphenylsiloxan).

[0127] Besonders vorteilhaft sind ferner Mischungen aus Cyclomethicon und Isotridecylisononanoat, aus Cyclomethicon und 2-Ethylhexylisostearat.

[0128] Die wässrige Phase der erfindungsgemäßen Zubereitungen enthält gegebenenfalls vorteilhaft Alkohole, Diole oder Polyole niedriger C-Zahl, sowie deren Ether, vorzugsweise Ethanol, Isopropanol, Propylenglykol, Glycerin, Ethylenglykol, Ethylenglykolmonoethyl- oder -monobutylether, Propylenglykolmonomethyl-, -monoethyl- oder -monobutylether, Diethylenglykolmonomethyl- oder -monoethylether und analoge Produkte, ferner Alkohole niedriger C-Zahl, z. B. Ethanol, Isopropanol, 1,2-Propandiol, Glycerin sowie insbesondere ein oder mehrere Verdickungsmittel, welches oder welche vorteilhaft gewählt werden können aus der Gruppe Siliciumdioxid, Aluminiumsilikate, Polysaccharide bzw. de-

ren Derivate, z.B. Hyaluronsäure, Xanthangummi, Hydroxypropylmethylcellulose, besonders vorteilhaft aus der Gruppe der Polyacrylate, bevorzugt ein Polyacrylat aus der Gruppe der sogenannten Carbopole, beispielsweise Carbopole der Typen 980, 981, 1382, 2984, 5984, jeweils einzeln oder in Kombination.

5 [0129] Insbesondere werden Gemisch der vorstehend genannten Lösemittel verwendet. Bei alkoholischen Lösemitteln kann Wasser ein weiterer Bestandteil sein.

[0130] Erfindungsgemäße Emulsionen sind vorteilhaft und enthalten z. B. die genannten Fette, Öle, Wachse und anderen Fettkörper, sowie Wasser und einen Emulgator, wie er üblicherweise für einen solchen Typ der Formuierung verwendet wird.

[0131] In einer bevorzugten Ausführungsform enthalten die erfindungsgemäßen Zubereitungen hydrophile Tenside.

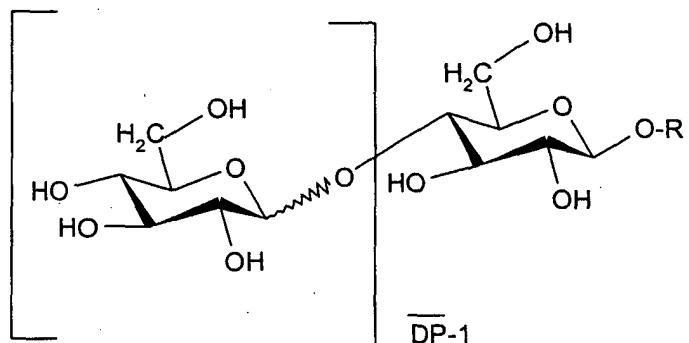
10 [0132] Die hydrophilen Tenside werden bevorzugt gewählt aus der Gruppe der Alkylglucoside, der Acyllactylate, der Betaine sowie der Cocoamphoacetate.

[0133] Die Alkylglucoside werden ihrerseits vorteilhaft gewählt aus der Gruppe der Alkylglucoside, welche sich durch die Strukturformel

15

20

25



30 auszeichnen, wobei R einen verzweigten oder unverzweigten Alkylrest mit 4 bis 24 Kohlenstoffatomen darstellt und wobei DP einen mittleren Glucosylierungsgrad von bis zu 2 bedeutet.

[0134] Der Wert \overline{DP} repräsentiert den Glucosidierungsgrad der erfindungsgemäß verwendeten Alkylglucoside und ist definiert als

35

$$\overline{DP} = \frac{p_1}{100} \cdot 1 + \frac{p_2}{100} \cdot 2 + \frac{p_3}{100} \cdot 3 + \dots = \sum \frac{p_i}{100} \cdot i$$

40 [0135] Dabei stellen p_1 , p_2 , p_3 ... bzw. p_i den Anteil der einfach, zweifach dreifach ... i-fach glucosylierten Produkte in Gewichtsprozenten dar. Erfindungsgemäß vorteilhaft werden Produkte mit Glucosylierungsgraden von 1-2, insbesondere vorteilhaft von 1, 1 bis 1,5, ganz besonders vorteilhaft von 1,2-1,4, insbesondere von 1,3 gewählt.

[0136] Der Wert DP trägt den Umstand Rechnung, dass Alkylglucoside herstellungsbedingt in der Regel Gemische aus Mono- und Oligoglucosiden darstellen. Erfindungsgemäß vorteilhaft ist ein relativ hoher Gehalt an Monoglucosiden, typischerweise in der Größenordnung von 40-70 Gew.-%.

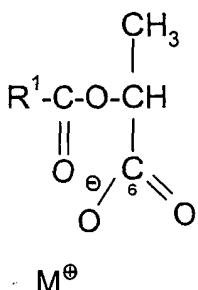
45 [0137] Erfindungsgemäß besonders vorteilhaft verwendete Alkylglycoside werden gewählt aus der Gruppe Octylglucopyranosid, Nonylglucopyranosid, Decylglucopyranosid, Undecylglucopyranosid, Dodecylglucopyranosid, Tetradecylglucopyranosid und Hexadecylglucopyranosid.

[0138] Es ist ebenfalls von Vorteil, natürliche oder synthetische Roh- und Hilfsstoffe bzw. Gemische einzusetzen, welche sich durch einen wirksamen Gehalt an den erfindungsgemäß verwendeten Wirkstoffen auszeichnen, beispielsweise Plantaren® 1200 (Henkel KGaA), Oramix® NS 10 (Seppic).

50 [0139] Die Acyllactylate werden ihrerseits vorteilhaft gewählt aus der Gruppe der Substanzen, welche sich durch die Strukturformel

55

5



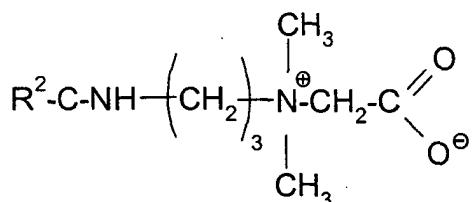
10

auszeichnen, wobei R^1 einen verzweigten oder unverzweigten Alkylrest mit 1 bis 30 Kohlenstoffatomen bedeutet und M^{\oplus} aus der Gruppe der Alkaliionen sowie der Gruppe der mit einer oder mehreren Alkyl- und/oder mit einer oder mehreren Hydroxyalkylresten substituierten Ammoniumionen gewählt wird bzw. dem halben Äquivalent eines Erdalkalions entspricht.

[0140] Vorteilhaft ist beispielsweise Natriumisostearylactylat, beispielsweise das Produkt Pathionic® ISL von der Gesellschaft American Ingredients Company.

[0141] Die Betaine werden vorteilhaft gewählt aus der Gruppe der Substanzen, welche sich durch die Strukturformel

25



30

auszeichnen, wobei R^2 einen verzweigten oder unverzweigten Alkylrest mit 1 bis 30 Kohlenstoffatomen bedeutet.

[0142] Insbesondere vorteilhaft bedeutet R^2 einen verzweigten oder unverzweigten Alkylrest mit 6 bis 12 Kohlenstoffatomen.

[0143] Vorteilhaft ist beispielsweise Capramidopropylbетain, beispielsweise das Produkt Tego® Betain 810 von der Gesellschaft Th. Goldschmidt AG.

[0144] Als erfindungsgemäß vorteilhaftes Cocoamphoacetat wird beispielsweise Natriumcocoamphoacetat gewählt, wie es unter der Bezeichnung Miranol® Ultra C32 von der Gesellschaft Miranol Chemical Corp. erhältlich ist.

[0145] Die erfindungsgemäßen Zubereitungen sind vorteilhaft dadurch gekennzeichnet, dass das oder die hydrophilen Tenside in Konzentrationen von 0,01-20 Gew.-% bevorzugt 0,05-10 Gew.-%, besonders bevorzugt 0,1-5 Gew.-%, jeweils bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung, vorliegt oder vorliegen.

[0146] Zu Anwendung werden die erfindungsgemäßen kosmetischen und dermatologischen Zubereitungen in der für Kosmetika üblichen Weise auf die Haut und/oder die Haare in ausreichender Menge aufgebracht.

[0147] Erfindungsgemäße kosmetische und dermatologische Zubereitungen können in verschiedenen Formen vorliegen. So können sie z. B. eine Lösung, eine wasserfreie Zubereitung, eine Emulsion oder Mikroemulsion vom Typ Wasser-in-Öl (W/O) oder vom Typ Öl-in-Wasser (O/W), eine multiple Emulsion, beispielsweise vom Typ Wasser-in-Öl-in-Wasser (W/O/W), ein Gel, einen festen Stift, eine Salbe oder auch ein Aerosol darstellen. Es ist auch vorteilhaft, Ectoine in verkapselter Form darzutragen, z. B. in Kollagenmatrices und anderen üblichen Verkapselungsmaterialien, z. B. als Celluloseverkapselungen, in Gelatine, Wachsmatrizes oder liposomal verkapselt. Insbesondere Wachsmatrizes wie sie in der DE-OS 43 08 282 beschrieben werden, haben sich als günstig herausgestellt. Bevorzugt werden Emulsionen. O/W-Emulsionen werden besonders bevorzugt. Emulsionen, W/O-Emulsionen und O/W-Emulsionen sind in üblicher Weise erhältlich.

[0148] Als Emulgatoren können beispielsweise die bekannten W/O- und O/W-Emulgatoren verwendet werden. Es ist vorteilhaft, weitere übliche Coemulgatoren in den erfindungsgemäßen bevorzugten O/W-Emulsionen zu verwenden.

[0149] Erfindungsgemäß vorteilhaft werden als Co-Emulgatoren beispielsweise O/W-Emulgatoren gewählt, vornehmlich aus der Gruppe der Substanzen mit HLB-Werten von 11-16, ganz besonders vorteilhaft mit HLB-Werten von 14,5-15,5, sofern die O/W-Emulgatoren gesättigte Reste R und R' aufweisen. Weisen die O/W-Emulgatoren ungesättigte Reste R und/oder R' auf, oder liegen Isoalkylderivate vor, so kann der bevorzugte HLB-Wert solcher Emulgatoren auch niedriger oder darüber liegen.

[0150] Es ist von Vorteil, die Fettalkoholethoxylate aus der Gruppe der ethoxylierten Stearylalkohole, Cetylalkohole, Cetylstearylalkohole (Cetearylalkohole) zu wählen. Insbesondere bevorzugt sind: Polyethylenglycol(13)stearylether (Steareth-13), Polyethylenglycol(14)stearylether (Steareth-14), Polyethylenglycol(15)stearylether (Steareth-15), Polyethylenglycol(16)stearylether (Steareth-16), Polyethylenglycol(17)stearylether (Steareth-17), Polyethylenglycol(18)stearylether (Steareth-18), Polyethylenglycol(19)stearylether (Steareth-19), Polyethylenglycol(20)stearylether (Steareth-20), Polyethylenglycol(12)isostearylether (Isosteareth-12), Polyethylenglycol(13)isostearylether (Isosteareth-13), Polyethylenglycol(14)isostearylether (Isosteareth-14), Polyethylenglycol(15)isostearylether (Isosteareth-15), Polyethylenglycol(16)isostearylether (Isosteareth-16), Polyethylenglycol(17)isostearylether (Isosteareth-17), Polyethylenglycol(18)isostearylether (Isosteareth-18), Polyethylenglycol(19)isostearylether (Isosteareth-19), Polyethylenglycol(20)isostearylether (Isosteareth-20), Polyethylenglycol(13)cetylether (Ceteth-13), Polyethylenglycol(14)cetylether (Ceteth-14), Polyethylenglycol(15)cetylether (Ceteth-15), Polyethylenglycol(16)cetylether (Ceteth-16), Polyethylenglycol(17)cetylether (Ceteth-17), Polyethylenglycol(18)cetylether (Ceteth-18), Polyethylenglycol(19)cetylether (Ceteth-19), Polyethylenglycol(20)cetylether (Ceteth-20), Polyethylenglycol(13)isocetylether (Isoceteth-13), Polyethylenglycol(14)isocetylether (Isoceteth-14), Polyethylenglycol(15)isocetylether (Isoceteth-15), Polyethylenglycol(16)isocetylether (Isoceteth-16), Polyethylenglycol(17)isocetylether (Isoceteth-17), Polyethylenglycol(18)isocetylether (Isoceteth-18), Polyethylenglycol(19)isocetylether (Isoceteth-19), Polyethylenglycol(20)isocetylether (Isoceteth-20), Polyethylenglycol(12)oleylether (Oleth-12), Polyethylenglycol(13)oleylether (Oleth-13), Polyethylenglycol(14)oleylether (Oleth-14), Polyethylenglycol(15)oleylether (Oleth-15), Polyethylenglycol(12)laurylether (Laureth-12), Polyethylenglycol(12)isolaurylether (Isolaureth-12), Polyethylenglycol(13)cetylstearylether (Ceteareth-13), Polyethylenglycol(14)cetylstearylether (Ceteareth-14), Polyethylenglycol(15)cetylstearylether (Ceteareth-15), Polyethylenglycol(16)cetylstearylether (Ceteareth-16), Polyethylenglycol(17)cetylstearylether (Ceteareth-17), Polyethylenglycol(18)cetylstearylether (Ceteareth-18), Polyethylenglycol(19)cetylstearylether (Ceteareth-19), Polyethylenglycol(20)cetylstearylether (Ceteareth-20).

[0151] Es ist ferner von Vorteil, die Fettsäureethoxylate aus folgender Gruppe zu wählen:

Polyethylenglycol(20)stearat, Polyethylenglycol(21)stearat,
 Polyethylenglycol(22)stearat, Polyethylenglycol(23)stearat,
 Polyethylenglycol(24)stearat, Polyethylenglycol(25)stearat,
 Polyethylenglycol(12)isostearat, Polyethylenglycol(13)isostearat,
 Polyethylenglycol(14)isostearat, Polyethylenglycol(15)isostearat,
 Polyethylenglycol(16)isostearat, Polyethylenglycol(17)isostearat,
 Polyethylenglycol(18)isostearat, Polyethylenglycol(19)isostearat,
 Polyethylenglycol(20)isostearat, Polyethylenglycol(21)isostearat,
 Polyethylenglycol(22)isostearat, Polyethylenglycol(23)isostearat,
 Polyethylenglycol(24)isostearat, Polyethylenglycol(25)isostearat,
 Polyethylenglycol(12)oleat, Polyethylenglycol(13)oleat,
 Polyethylenglycol(14)oleat, Polyethylenglycol(15)oleat,
 Polyethylenglycol(16)oleat, Polyethylenglycol(17)oleat,
 Polyethylenglycol(18)oleat, Polyethylenglycol(19)oleat,
 Polyethylenglycol(20)oleat,

[0152] Als ethoxylierte Alkylethercarbonsäure bzw. deren Salz kann vorteilhaft das Natriumlaureth-11-carboxylat verwendet werden. Als Alkylethersulfat kann Natrium Laureth-1-4-sulfat vorteilhaft verwendet werden. Als ethoxyliertes Cholesterinderivat kann vorteilhaft Polyethylenglycol(30)Cholesterylether verwendet werden. Auch Polyethylenglycol(25)Sojasterol hat sich bewährt. Als ethoxylierte Triglyceride können vorteilhaft die Polyethylenglycol(60) Evening Primrose Glycerides verwendet werden (Evening Primrose = Nachtkerze).

[0153] Weiterhin ist von Vorteil, die Polyethylenglycolglycerinfettsäureester aus der Gruppe Polyethylenglycol(20)glyceryllaurat, Polyethylenglycol(21)glyceryllaurat, Polyethylenglycol(22)glyceryllaurat, Polyethylenglycol(23)glyceryllaurat, Polyethylenglycol(6)glycerylcprinat, Polyethylenglycol(20)glyceryloleat, Polyethylenglycol(20)glycerylstearylstearat, Polyethylenglycol(18)glyceryloleat(cocoat zu wählen.

[0154] Es ist ebenfalls günstig, die Sorbitanester aus der Gruppe Polyethylenglycol(20)sorbitanmonolaurat, Polyethylenglycol(20)sorbitanmonostearat, Polyethylenglycol(20)sorbitanmonoisostearat, Polyethylenglycol(20)sorbitanmonopalmitat, Polyethylenglycol(20)sorbitanmonooleat zu wählen.

[0155] Als fakultative, dennoch erfindungsgemäß gegebenenfalls vorteilhafte W/O-Emulgatoren können eingesetzt werden:

[0156] Fettalkohole mit 8 bis 30 Kohlenstoffatomen, Monoglycerinester gesättigter und/oder ungesättigter, verzweigter und/oder unverzweigter Alkancarbonsäuren einer Kettenlänge von 8 bis 24, insbesondere 12-18 C-Atome, Diglycerinester gesättigter und/oder ungesättigter, verzweigter und/oder unverzweigter Alkancarbonsäuren einer Kettenlänge

von 8 bis 24, insbesondere 12-18 C-Atomen, Monoglycerinether gesättigter und/oder ungesättigter, verzweigter und/oder unverzweigter Alkohole einer Kettenlänge von 8 bis 24, insbesondere 12-18 C-Atomen, Diglycerinether gesättigter und/oder ungesättigter, verzweigter und/oder unverzweigter Alkohole einer Kettenlänge von 8 bis 24, insbesondere 12-18 C-Atomen, Propylenglycolester gesättigter und/oder ungesättigter, verzweigter und/oder unverzweigter Alkan-carbonsäuren einer Kettenlänge von 8 bis 24, insbesondere 12-18 C-Atomen sowie Sorbitanester gesättigter und/oder ungesättigter, verzweigter und/oder unverzweigter Alkan-carbonsäuren einer Kettenlänge von 8 bis 24, insbesondere 12-18 C-Atomen.

[0157] Insbesondere vorteilhafte W/O-Emulgatoren sind Glycerylmonostearat, Glycerylmonoisostearat, Glycerylmonomyristat, Glycerylmonooleat, Diglycerylmonostearat, Diglycerylmonoisostearat, Propylenglycolmonostearat, Propylenglycolmonoisostearat, Propylenglycolmonocaprylat, Propylenglycolmonolaurat, Sorbitanmonoisostearat, Sorbitanmonolaurat, Sorbitanmonocaprylat, Sorbitanmonooleat, Saccharosedistearat, Cetylalkohol, Stearylalkohol, Arachidylalkohol, Behenylalkohol, Isobehenylalkohol, Selachylalkohol, Chimylalkohol, Polyethylenglycol(2)stearylether (Steareth-2), Glycerylmonolaurat, Glycerylmonocaprinat, Glycerylmonocaprylat.

[0158] Erfindungsgemäß bevorzugte Zubereitungen eignen sich besonders zum Schutz menschlicher Haut gegen Alterungsprozesse sowie vor oxidativem Stress, d.h. gegen Schädigungen durch Radikale, wie sie z.B. durch Sonneninstrahlung, Wärme oder andere Einflüsse erzeugt werden. Dabei liegt sie in verschiedenen, für diese Anwendung üblicherweise verwendeten Darreichungsformen vor. So kann sie insbesondere als Lotion oder Emulsion, wie als Creme oder Milch (O/W, W/O, O/W/O, W/O/W), in Form ölig-alkoholischer, ölig-wässriger oder wässrigalkoholischer Gele bzw. Lösungen, als feste Stifte vorliegen oder als Aerosol konfektioniert sein.

[0159] Die Zubereitung kann kosmetische Adjuvantien enthalten, welche in dieser Art von Zubereitungen üblicherweise verwendet werden, wie z.B. Verdickungsmittel, weichmachende Mittel, Befeuchtungsmittel, grenzflächenaktive Mittel, Emulgatoren, Konservierungsmittel, Mittel gegen Schaumbildung, Parfums, Wachse, Lanolin, Treibmittel, Farbstoffe und/oder Pigmente, welche das Mittel selbst oder die Haut färben, und andere in der Kosmetik gewöhnlich verwendete Ingredienzien.

[0160] Man kann als Dispersions- bzw. Solubilisierungsmittel ein Öl, Wachs oder sonstigen Fettkörper, einen niedrigen Monoalkohol oder ein niedriges Polyol oder Mischungen davon verwenden. Zu den besonders bevorzugten Monoalkoholen oder Polyolen zählen Ethanol, i-Propanol, Propylenglykol, Glycerin und Sorbit.

[0161] Eine bevorzugte Ausführungsform der Erfindung ist eine Emulsion, welche als Schutzcreme oder -milch vorliegt und außer der oder den Verbindungen der Formel I beispielsweise Fetalkohole, Fettsäuren, Fettsäureester, insbesondere Triglyceride von Fettsäuren, Lanolin, natürliche und synthetische Öle oder Wachse und Emulgatoren in Anwesenheit von Wasser enthält.

[0162] Weitere bevorzugte Ausführungsformen stellen ölige Lotionen auf Basis von natürlichen oder synthetischen Ölen und Wachsen, Lanolin, Fettsäureestern, insbesondere Triglyceriden von Fettsäuren, oder öligalkoholische Lotionen auf Basis eines Niedrigalkohols, wie Ethanol, oder eines Glycerols, wie Propylenglykol, und/oder eines Polyols, wie Glycerin, und Ölen, Wachsen und Fettsäureestern, wie Triglyceriden von Fettsäuren, dar.

[0163] Die erfindungsgemäße Zubereitung kann auch als alkoholisches Gel vorliegen, welches einen oder mehrere Niedrigalkohole oder -polyole, wie Ethanol, Propylenglykol oder Glycerin, und ein Verdickungsmittel, wie Kieselerde umfaßt. Die ölig-alkoholischen Gele enthalten außerdem natürliches oder synthetisches Öl oder Wachs.

[0164] Die festen Stifte bestehen aus natürlichen oder synthetischen Wachsen und Ölen, Fetalkoholen, Fettsäuren, Fettsäureestern, Lanolin und anderen Fettkörpern.

[0165] Ist eine Zubereitung als Aerosol konfektioniert, verwendet man in der Regel die üblichen Treibmittel, wie Alkane, Fluoralkane und Chlorfluoralkane.

[0166] Die kosmetische Zubereitung kann auch zum Schutz der Haare gegen fotochemische Schäden verwendet werden, um Veränderungen von Farbnuancen, ein Entfärben oder Schäden mechanischer Art zu verhindern. In diesem Fall erfolgt geeignet eine Konfektionierung als Shampoo, Lotion, Gel oder Emulsion zum Ausspülen, wobei die jeweilige Zubereitung vor oder nach dem Shampponieren, vor oder nach dem Färben oder Entfärben bzw. vor oder nach der Dauerwelle aufgetragen wird. Es kann auch eine Zubereitung als Lotion oder Gel zum Frisieren und Behandeln, als Lotion oder Gel zum Bürsten oder Legen einer Wasserwelle, als Haarlack, Dauerwellenmittel, Färbe- oder Entfärbe-mittel der Haare gewählt werden. Die Zubereitung mit Lichtschutzeigenschaften kann außer der oder den Verbindungen der Formel I verschiedene, in diesem Mitteltyp verwendete Adjuvantien enthalten, wie Grenzflächen aktive Mittel, Verdickungsmittel, Polymere, weichmachende Mittel, Konservierungsmittel, Schaumstabilisatoren, Elektrolyte, organische Lösungsmittel, Silikonderivate, Öle, Wachse, Antifettmittel, Farbstoffe und/oder Pigmente, die das Mittel selbst oder die Haare färben oder andere für die Haarpflege üblicherweise verwendete Ingredienzien.

[0167] Weitere Gegenstände der vorliegenden Erfindung sind ein Verfahren zur Herstellung einer Zubereitung, welches dadurch gekennzeichnet ist, dass mindestens eine Verbindung der Formel I mit Resten wie oben beschrieben mit einem kosmetisch oder dermatologisch oder für nahrungsmittel geeigneten Träger vermischt wird, und die Verwendung einer Verbindung der Formel I zur Herstellung einer Zubereitung mit antioxidanten Eigenschaften.

[0168] Die erfindungsgemäßen Zubereitungen können dabei mit Hilfe von Techniken hergestellt werden, die dem

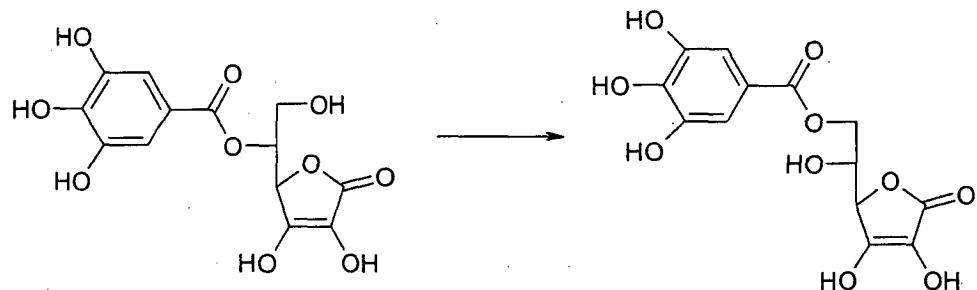
Fachmann wohl bekannt sind.

[0169] Das Vermischen kann ein Lösen, Emulgieren oder Dispergieren der Verbindung gemäß Formel I in dem Träger zur Folge haben.

[0170] In einem erfindungsgemäß bevorzugten Verfahren wird die Verbindung nach Formel I hergestellt durch Veresterung von Ascorbinsäure, mit ggf. in geeigneter Weise geschützten Hydroxygruppen, mit mindestens einer Hydroxybenzoësäure oder einem aktivierten Derivat davon und ggf. einer Alkyl- oder Alkenyl-carbonsäure bzw. einem aktivierten Derivat davon.

[0171] Zahlreiche Methoden zur Veresterung von Ascorbinsäure sind dem Fachmann aus der Literatur bekannt. Die Verbindungen können z.B. durch die Umsetzung von Gallussäure mit Ascorbinsäure in konzentrierter Schwefelsäure, analog der Synthese von 6-Ascorbyl-palmitat, gewonnen werden. Entsprechende Umsetzungen sind beispielsweise in Gan, L., Seib, P. A. *J. Carbohydrate chemistry*, 1998, 17 (3), 397-404 beschrieben.

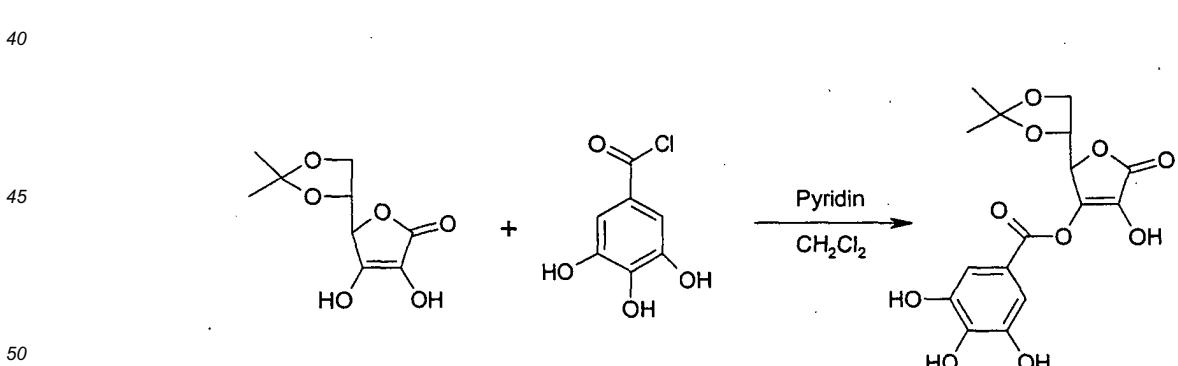
[0172] Unter den dort beschriebenen Reaktionsbedingungen wird die Bildung von Mischungen enthaltend L-Ascorbinsäure-5-O-Gallat und L-Ascorbinsäure-6-O-Gallat beobachtet. Nach längerer Standzeit reichert sich L-Ascorbinsäure-5-O-Gallat ab. Auch in wässriger Lösung wird eine Umwandlung der beiden Verbindungen ineinander beobachtet, wobei das Gleichgewicht pH-abhängig ist, L-Ascorbinsäure-6-O-Gallat jedoch immer die überwiegend vorliegende Form ist.

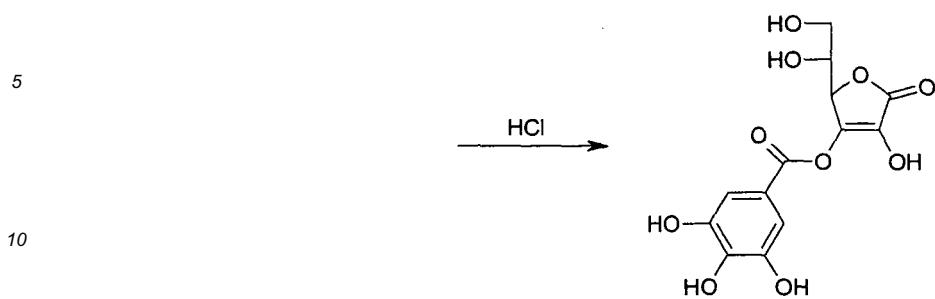


30 [0173] In 2- oder 3-Position veresterte Ascorbinsäurederivate können erhalten werden, wenn bei der Umsetzung die reaktiveren Hydroxygruppen in 5,6 und ggf. 3-position geschützt werden. Dies kann mit üblichen Schutzgruppen, wie beispielsweise durch Veretherung Isopropyliden-Resten oder Benzyl-resten erreicht werden. Im folgenden werden solche Umsetzungen beispielhaft für die Herstellung von L-Ascorbinsäure-3-O-Gallat, L-Ascorbinsäure-2-O-Gallat und L-Ascorbinsäure-3-O-Palmitat-6-O-Gallat diskutiert:

35 Herstellung von L-Ascorbinsäure-3-O-Gallat

[0174]

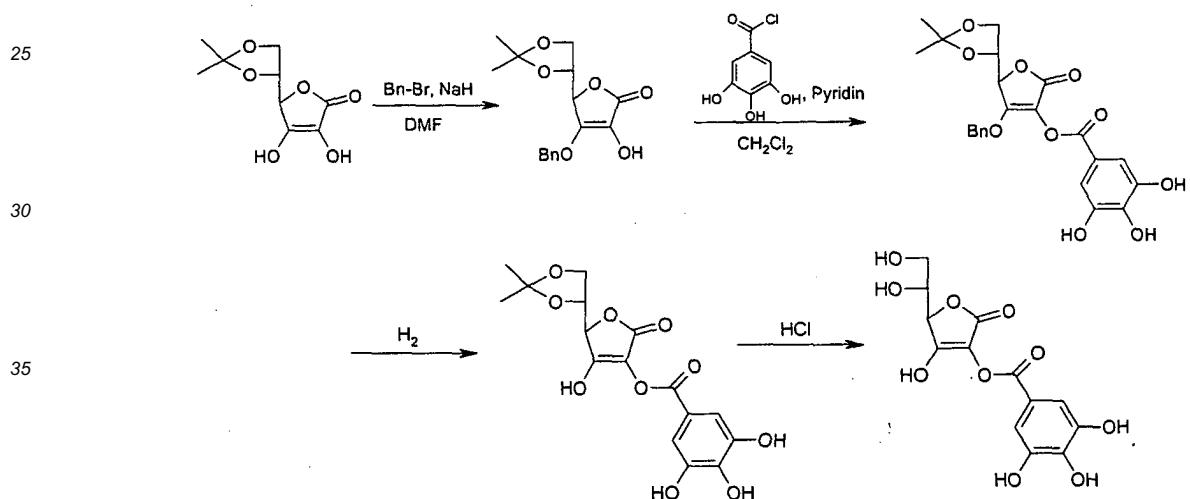




[0175] 5,6-O-Isopropyliden-L-ascorbinsäure wird mit Gallussäurechlorid in CH_2Cl_2 unter Verwendung von Pyridin als Base zu 5,6-O-Isopropyliden-3-O-gallat-L-ascorbicsäure umgesetzt. Dessen saure Hydrolyse liefert L-Ascorbinsäure-3-O-Gallat.

Herstellung von L-Ascorbinsäure-3-O-Gallat

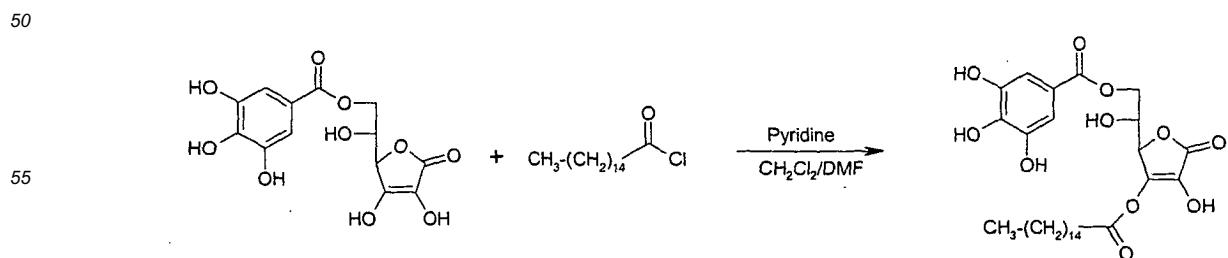
20 [0176]



[0177] 5,6-O-Isopropyliden-L-ascorbinsäure wird mit Benzylbromid und NaH als Base zu 5,6-O-Isopropyliden-3-O-benzyl-L-ascorbinsäure umgesetzt, diese wiederum mit Gallussäurechlorid in CH_2Cl_2 unter Verwendung von Pyridin als Base zu 5,6-O-Isopropyliden-3-O-benzyl-2-O-gallat-L-ascorbinsäure. Hydrierung und anschließende saure Hydrolyse liefert L-Ascorbinsäure-2-O-Gallat.

Herstellung von L-Ascorbinsäure-3-O-Palmitat-6-O-Gallat

[0178]

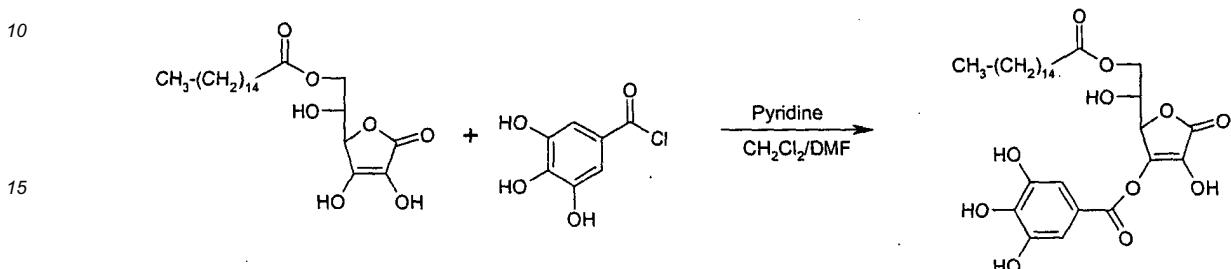


[0179] L-Ascorbinsäure-6-O-Gallat wird mit Palmitinsäurechlorid in einem Lösungsmittelgemisch aus Dimethylformamid/Dichlormethan unter Verwendung von Pyridin als Base umgesetzt.

Herstellung von L-Ascorbinsäure-6-O-Palmitat-3-O-Gallat

5

[0180]



[0181] L-Ascorbinsäure-6-O-palmitat wird mit Gallussäurechlorid in einem Lösungsmittelgemisch aus Dimethylformamid/Dichlormethan unter Verwendung von Pyridin als Base umgesetzt.

[0182] Es wurde auch festgestellt, dass Verbindungen der Formel I stabilisierend auf die Zubereitung wirken können. Bei der Verwendung in entsprechenden Produkten bleiben diese daher auch länger stabil und verändern ihr Aussehen nicht. Insbesondere bleibt auch bei länger dauernder Anwendung bzw. längerer Lagerung die Wirksamkeit der Inhaltsstoffe, z.B. Vitamine, erhalten. Dies ist unter anderem besonders vorteilhaft bei Zusammensetzungen zum Schutz der Haut gegen die Einwirkung von UV-Strahlen, da diese Kosmetika besonders hohen Belastungen durch die UV-Strahlung ausgesetzt sind.

[0183] Die positiven Wirkungen von Verbindungen der Formel I ergeben deren besondere Eignung zur Verwendung in kosmetischen oder pharmazeutischen Zubereitungen.

[0184] Ebenso positiv sind die Eigenschaften von Verbindungen mit der Formel I zu werten für eine Verwendung in Nahrungsmitteln oder als Nahrungsergänzungsmittel oder als "functional food". Die weiteren zu Nahrungsmitteln aus geführten Erläuterungen gelten sinngemäß auch für Nahrungsergänzungsmittel und für "functional food".

[0185] Die Nahrungsmittel, die nach der vorliegenden Erfindung mit einer oder mehreren Verbindungen der Formel I angereichert werden können, umfassen alle Materialien, die für den Verzehr durch Tiere oder für den Verzehr durch Menschen geeignet sind, beispielsweise Vitamine und Provitamine davon, Fette, Mineralien oder Aminosäuren". (Die Nahrungsmittel können fest sein aber auch flüssig, also als Getränk vorliegen). Weitere Gegenstände der vorliegenden Erfindung sind dementsprechend die Verwendung einer Verbindung nach Formel I als Nahrungsmittelzusatz für die human- oder Tierernährung sowie Zubereitungen, die Nahrungsmittel oder Nahrungsergänzungsmittel sind und entsprechende Träger enthalten.

[0186] Nahrungsmittel, die nach der vorliegenden Erfindung mit einer oder mehreren Verbindungen der Formel I angereichert werden können, sind beispielsweise auch Nahrungsmittel, die aus einer einzigen natürlichen Quelle stammen, wie z.B. Zucker, ungesüßter Saft, Nektar oder Püree von einer einzigen Pflanzenspezies, wie z.B. ungesüßter Apfelsaft (z.B. auch eine Mischung verschiedener Sorten Apfelsaft), Grapefruitsaft, Orangensaft, Apfelkompott, Aprikosennektar, Tomatensaft, Tomatensoße, Tomatenpüree usw. Weitere Beispiele für Nahrungsmittel, die nach der vorliegenden Erfindung mit einer oder mehreren Verbindungen der Formel I angereichert werden können, sind Korn oder Getreide einer einzigen Pflanzenspezies und Materialien, die aus derartigen Pflanzenspezies hergestellt werden, wie z.B. Getreidesirup, Roggenmehl, Weizenmehl oder Haferkleie. Auch Mischungen von derartigen Nahrungsmitteln sind geeignet, um nach der vorliegenden Erfindung mit einer oder mehreren Verbindungen der Formel I angereichert zu werden, beispielsweise Multivitaminpräparate, Mineralstoffmischungen oder gezuckerter Saft. Als weitere Beispiele für Nahrungsmittel, die nach der vorliegenden Erfindung mit einer oder mehreren Verbindungen der Formel I angereichert werden können, seien Nahrungsmittelzubereitungen, beispielsweise zubereitete Cerealien, Gebäck, Mischgetränke, speziell für Kinder zubereitete Nahrungsmittel, wie Joghurt, Diätnahrungsmittel, kalorienarme Nahrungsmittel oder Tierfutter, genannt.

[0187] Die Nahrungsmittel, die nach der vorliegenden Erfindung mit einer oder mehreren Verbindungen der Formel I angereichert werden können, umfassen somit alle genießbaren Kombinationen von Kohlehydraten, Lipiden, Proteinen, anorganischen Elementen, Spurenelementen, Vitaminen, Wasser oder aktiven Metaboliten von Pflanzen und Tieren.

[0188] Die Nahrungsmittel, die nach der vorliegenden Erfindung mit einer oder mehreren Verbindungen der Formel

I angereichert werden können, werden vorzugsweise oral angewendet, z.B. in Form von Speisen, Pillen, Tabletten, Kapseln, Pulver, Sirup, Lösungen oder Suspensionen.

[0189] Die mit einer oder mehreren Verbindungen der Formel I angereicherten erfindungsgemäßen Nahrungsmittel können mit Hilfe von Techniken hergestellt werden, die dem Fachmann wohl bekannt sind.

[0190] Durch ihre Wirkung als Antioxidationsmittel bzw. als Radikalfänger eignen sich Verbindungen der Formel I auch als Arzneimittelinhaltstoff. Sie wirken dabei unterstützend oder substituierend zu natürlichen Mechanismen, welche Radikale im Körper abfangen. Die Verbindungen der Formel I können in ihrer Wirkung teilweise mit Radikalfängern wie Vitamin C verglichen werden. Verbindungen der Formel I können beispielsweise zur vorbeugenden Behandlungen von Entzündungen und Allergien der Haut sowie in bestimmten Fällen zur Verhütung bestimmter Krebsarten verwendet werden. Insbesondere eignen sich Verbindungen der Formel I zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Entzündungen, Allergien und Irritationen, insbesondere der Haut. Ferner können Arzneimittel hergestellt werden in einer Wirkung als Venentonikum, als Mittel zur Erhöhung der Festigkeit von Blutkapillaren, als Hemmstoff für Cuperose, als Hemmstoff chemischer, physikalischer oder aktinischer Erytheme, als Mittel zur Behandlung empfindlicher Haut, als Dekongestionsmittel, als Entwässerungsmittel, als Mittel zum Schlankmachen, als Antifaltenmittel, als Stimulatoren der Synthese von Komponenten der extrazellulären Matrix, als stärkendes Mittel zur Verbesserung der Hautelastizität und als Antialterungsmittel. Weiter zeigen in diesem Zusammenhang bevorzugte Verbindungen der Formel I antiallergische und antiinflammatorische und antiirritative Wirkungen. Sie eignen sich daher zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Entzündungen oder allergischen Reaktionen.

[0191] Im folgenden wird die Erfindung anhand von Beispielen näher erläutert. die Erfindung ist im gesamten beanspruchten Bereich ausführbar und nicht auf die hier genannten Beispiele beschränkt.

Beispiele

Beispiel 1a Herstellung von L-ascorbyl 6-gallate I (= ASG I).

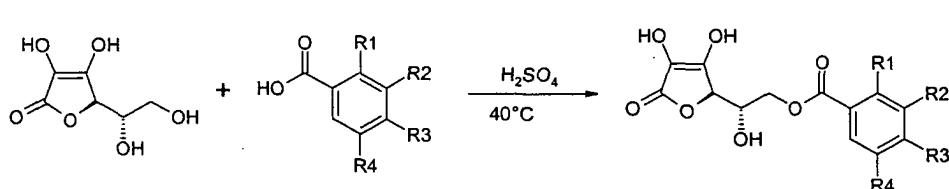
[0192] Konzentrierte Schwefelsäure (40ml) wird vorgelegt; dann zuerst Gallussäure (10g, 58,1mmol) und anschließend Ascorbinsäure (15g, 85,2mmol) so zugegeben, dass die Temperatur nicht über 30°C steigt. Das Reaktionsgemisch wird 5h bei 45°C und 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird anschließend auf Eis (mit Natriumchlorid gesättigt) gegeben und sofort mit Ethylacetat extrahiert, mit Aktivkohle gerührt, filtriert und fast bis zur Trockene eingeengt. Der ausgefallene Feststoff wird abgesaugt. 9,8g (51% Ausbeute) von L-ascorbyl 6-gallate I und L-ascorbyl 5-gallate II (Verhältnis: 8:2) erhalten. Nach längerer Standzeit in Lösung wird das Gemisch an L-ascorbyl 6-gallate I angereichert. Beim Einengen der Filtrate wird 4g Öl von L-ascorbyl 6-gallate I (20% Ausbeute) erhalten, das bis zu 5% Gallussäure als Verunreinigung enthält.

[0193] ^1H NMR (DMSO-d6) d 7.00 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 4.75 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 4,28 (dd, $J = 11.0, 7.0$ Hz, 1H), 4,19 (dd, $J = 11.0, 6.3$ Hz, 1H), 4,08 (dd, $J = 6.3, 6.9$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (DMSO-d6) d 39.5, 64.6, 65.6, 75.1, 108.6, 118.1, 119.1, 120.3, 137.9, 138.5, 145.3, 145.4, 152.2, 165.5, 167.4, 170.4. EI MS (m/z) 267 (M^+), 239, 211

- Analog wird bei Einsatz von 3,4,5-Trimethoxy-benzoësäure L-ascorbyl 6-(3,4,5-Trimethoxy-)benzoat I (= Trimethoxy-ASG I) erhalten.
- Analog wird bei Einsatz von 3,4-Dimethoxy-benzoësäure L-ascorbyl 6-(3,4-Dimethoxy-)benzoat I (= Dimethoxy-ASG I) erhalten.

Beispiel 1b: Optimierte Herstellung von L-ascorbyl 6-gallate I (= ASG I).

[0194]



[0195] H_2SO_4 (37 ml, 0,69 mol) wird in einen 100 ml-Dreihalsrundkolben gegeben, der mit einem mechanischen

Rührwerk und einem Thermometer ausgerüstet ist. Vitamin C (15 g, 0,085 mol) und Gallussäure (10 g, 0,058 mol) werden portionsweise unter ständigem Rühren bei Raumtemperatur und unter einer Argonatmosphäre zugegeben. Die erhaltene Suspension wird 7 Stunden bei 40 °C erwärmt und dann über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird sodann in eine Mischung aus gestoßenem Eis (100g), NaCl (20g) und Methylethylketon (300 ml) gegossen und kräftig umgerührt. Die wässrige Phase wird mit Methylethylketon (2x 150 ml) extrahiert, und die kombinierten organischen Phasen werden mit einer gesättigten wässrigen Lösung von NaCl (1x 100 ml) gewaschen. Aktivkohle wird zu der organischen Phase gegeben, und die Mischung wird 20 Minuten bei Raumtemperatur umgerührt. Anschließend wird die Aktivkohle durch Filtration entfernt, und das Filtrat wird über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum bis zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird vorsichtig aus dem Methylethylketon wieder auskristallisiert, um 15,35 g **ASG1** zu erhalten (Ausbeute 80,3 %, Reinheit 92 bis 98 %). Durch weiteres Auskristallisieren dieses Produkts aus Methylethylketon erhält man **ASG1** mit einer Reinheit von 98 %.
Nach demselben Verfahren werden die Substanzen L-Ascorbyl-6-O-(4-hydroxy-3,5-dimethoxy-)benzoat (2), L-Ascorbyl-6-O-(3,4-dihydroxy-)benzoat (3), L-Ascorbyl-6-O-(4-hydroxy-)benzoat (4), L-Ascorbyl-6-O-(4-methoxy-)benzoat (5), L-Ascorbyl-6-O-(3-hydroxy-)benzoat (6), L-Ascorbyl-6-O-(3-methoxy-)benzoat (7), L-Ascorbyl-6-O-(2,5-dihydroxy-)benzoat (8) und L-Ascorbyl-6-O-(4-hydroxy-3-methoxy-)benzoat (9) unter Verwendung der entsprechenden aromatischen Säurekomponenten synthetisiert.

Beispiel 2: Antioxidante Eigenschaften

[0196] Die antioxidantische Aktivität der erfindungsgemäßen Verbindungen wird im Vergleich zu der Aktivität von üblichen Antioxidantien bestimmt. Unter antioxidanter Aktivität wird dabei die Fähigkeit verstanden als Wasserstoffoder Elektronen-Donor zu fungieren und so freie Radikale abfangen zu können.

DPPH-Assay

[0197] Es wird eine Stammlösung von 2,2-Diphenyl-1-pikrylhydrozyl (DPPH) in Ethanol hergestellt (0,025 g/L DPPH-Radikale). Aliquots dieser Lösung werden mit verschiedenen Konzentrationen der zu testenden Verbindung versetzt. Es wird bei 515 nm, 25°C und 1 cm jeweils die Extinktion gemessen.

Als EC₅₀ wird der Wert ermittelt, bei dem noch 50% der ursprünglichen DPPH-radikal-Konzentration vorliegt. Je kleiner dieser Wert ist, desto höher ist die entsprechende antioxidantische Aktivität.

Die Reaktionszeit, die benötigt wird, um diesen Wert zu erreichen wird in dem Wert T_{EC50} angegeben (in Minuten).

Die Antiradikale Effizienz (AE) ergibt sich daraus nach folgender Beziehung:

$$AE = \frac{1}{EC_{50} T_{EC50}}$$

[0198] Ein größerer AE-Wert gibt dabei eine höhere Aktivität gegen Radikale an.

[0199] Die folgende Tabelle zeigt die Ergebnisse des DPPH-Assay:

Verbindung	EC ₅₀	T _{EC50}	AE (x10 ⁻³)
ASG I aus Beispiel 1	0,08	180	69,4
3,5,7,3',4'-Pentahydroxyflavon /Quercetin	0,10	120	83
Tocopherol	0,26	< 60	64,1
Vitamin C	0,27	< 60	61,72

[0200] Die antioxidative Wirkung der Substanzen **1 bis 7** aus Beispiel 1b gegen das DPPH-Radikal wird in der folgenden Tabelle zusammengefasst. (DPPH-Radikalfang gibt die erforderliche Menge an Antioxidans (in mg) zur Hemmung von 1 mmol DPPH an):

Substanz aus Beispiel 1b	Antioxidative Wirkung (DPPH-Test)	
	EC ₅₀	DPPH-Radikalfang
1 (ASG1)	0,08	54
2	0,24	185
3	0,09	56

(fortgesetzt)

Substanz aus Beispiel 1b	Antioxidative Wirkung (DPPH-Test)	
	EC ₅₀	DPPH-Radikalfang
4	0,31	185
5	0,26	161
6	0,33	193
7	-	>1.000
Vitamin C	0,29	102
Ascorbylpalmitat	0,25	211
MAP	-	>1.000

[0201] ASG1 zeigt eine deutlich höhere antioxidative Wirkung als Vitamin C oder dessen Derivate. Nur 54 mg ASG1 reichen aus, um 1 mmol des DPPH-Radikals abzulöschen. Die Substanz 3 zeigt ebenfalls eine hohe antioxidative Wirkung. Die Analoge 2, 4 und 5 zeigen fast dieselbe reduzierende Wirkung wie Vitamin C.

TEAC Assay

[0202] Durch die Reaktion von ABTS [2,2'-azinobis-(3-ethyl-benzothiazolin-6-sulfonsäure)] mit Kaliumperoxodisulfat in wässriger Lösung wird ein stabiles Radikalkation erzeugt. Dieses Radikalkation besitzt Absorptionsmaxima bei 645 nm, 734 nm und 815 nm. Die Zugabe eines Antioxidans zum ABTS- Radikalkation führt zu einer Reduktion zu ABTS. Die Größe dieses Umsatzes hängt von der Aktivität und der Konzentration des Antioxidans sowie der Dauer der Reaktion ab. Die Reduktion zeigt sich in der Extinktionsabnahme, der Prozentsatz des reduzierten ABTS wird bestimmt als eine Funktion von Konzentration und Zeit und relativ zur Reaktivität von Trolox berechnet (TEAC). Der TEAC-Wert gibt die Konzentration von Trolox an, die den gleichen Prozentsatz an Absorptionshemmung des Radikalkations bei 734 nm verursacht wie 1 mmol/l der zu untersuchenden Substanz. Dieses Verfahren lässt sich zur Bestimmung von wasserlöslichen und in organischen Lösungsmitteln löslichen Antioxidantien verwenden. (nach: Re,R., Pellegrini,N., Proteggente,A., Pannala,A., Yang,M., & Rice,E.C. (1999) Antioxidant activity applying an improved ABTS radical cation decolorization assay. *Free Radical Biology and Medicine*, **26**, 1231-1237.)

[0203] Verwendet werden die Extinktionswerte, die nach sechs Minuten gemessen werden. Der Prozentsatz des reduzierten ABTS wird gegen die Konzentration des Wirkstoffes (ASG I aus Beispiel 1 bzw. Trolox) aufgetragen und die Steigung der Graden bestimmt. Zur Bestimmung des TEAC Wertes von ASG I wird die Steigung der Graden von Trolox durch die Steigung der Graden von ASG I dividiert.

[0204] Im TEAC assay zeigt ASG I (aus Beispiel 1) die 365-fache Aktivität des Standards Trolox.

Lipid Assay

[0205] Der Radikalstarter ABAP [2,2'-azobis (2-amidinopropan)] dihydrochlorid sorgt für eine konstante Bildungsrate von Peroxylradikalen. ABAP, das an sich wasserlöslich ist, wird in SDS-Micellen dispergiert. Linolsäure (cis, cis - 9,12 Octadecadiensäure) wird ebenfalls in SDS-Micellen dispergiert. Die Radikale verursachen die Oxidation von Linolsäure zum Isomer mit konjugierten Doppelbindungen. Die Bildung der konjugierten Doppelbindung kann durch Zunahme der Extinktion bei 236 nm bestimmt werden. Die Fähigkeit des Antioxidans zur Hemmung der Bildungsrate wird relativ zum Standard Tocopherol bestimmt (nach: Pryor,W.A., Cornicelli,J.A., Devall,L.J., Tait,B., Trivedi,B.K.L.J., Witiak,D. T., & Wu,M. (1993) A rapid screening test to determine the antioxidant potencies of natural and synthetic antioxidants. *J Org Chem*, **58**, 3521-3532.)

[0206] Die Mittelwerte der Extinktionsänderungen/min von Referenz, Aktivsubstanz (ASG I aus Beispiel 1) und Tocopherol werden bestimmt, die prozentuale Hemmung errechnet und der Wert auf Tocopherol normiert.

	AE/20 min	% Hemmung	Nominiert auf Tocopherol
Referenz	0,4567		
ASG1	0,1594	65,1	0,69
Tocopherol	0,0242	94,7	1,00

[0207] Der Wert für die relative antioxidative Effizienz (RAE) von ASG I beträgt 0.69; d.h. 69 % der Aktivität von

Tocopherol.

Superoxide Radikal anion Scavenging Effizienz von ASG1 (Hypoxanthin-Xanthin Oxidase Test)

5 [0208] Durch die Reaktion von frischer Xanthin Oxidase mit Hypoxanthin in Gegenwart von EDTA in wässriger Lösung werden Superoxid-Radikal anionen erzeugt.

[0209] Die Radikal anionen werden spektrophotometrisch über die Reduktion von nitroblue tetrazolium (NBT) zu nitroblue di formazan bestimmt. Die Reduktion zeigt sich in der Abnahme der Absorptionsbande bei 560 nm.

10 [0210] (A.J. Gomez, C.N. Lunardi, S. Gonzalez and A.C. Tedesco (2001) The antioxidant action of Polypodium leucotomos extract and kojic acid: reaction with reactive oxygen species, Braz. J. Med. Biol. Res. 34(11), 1487-1494)

[0211] Die folgende Tabelle zeigt die Ergebnisse des Hypoxanthin-Xanthin Oxidase-Tests. Als IC₅₀ wird der Wert ermittelt, bei dem noch 50 % der ursprünglichen Superoxid-Radikal anion-Konzentration vorliegt. Je kleiner dieser Wert ist, desto höher ist die entsprechende antioxidantie Aktivität.

Verbindung	IC ₅₀ (µg/ml)
ASG1	9.3
Vitamin C	25.5
Trolox	388

20 [0212] ASG1 zeigt bei diesem Test eine deutlich höhere antioxidative Wirkung als Vitamin C oder Trolox.

Rancimat Assay

25 [0213] Die Rancimat-Methode zur Bestimmung der Oxidationsstabilität von Fetten un Ölen ist aus der Literatur bekannt. (Läubli M.W. Bruttel P.A.: "Bestimmung der Oxidationsstabilität von Fetten und Ölen - Vergleich zwischen der Active Oxygen Methode (AOCS Cd 12-57) und der Rancimat-Methode", Fat. Sci. Technol. 90; 56-58 (1988); bzw. Fa. Metrohm "Application Bulletin", Metrohm, Nr. 232/1 d, "Bestimmung der Antioxidansaktivität nach der Rancimatmethode"; Handbuch: "Rancimat 679", Metrohm, Gerät zur Bestimmung der Oxidations- und Thermostabilität, Gebrauchs-30 anweisung 8.679.1001, Metrohm AG, CH-9100 Herisau (Schweiz)).

[0214] In der Tabelle ist der jeweilige Schutzfaktor angegeben, den die genannten Substanzen bei einer Konzentration von 0,1 Gew.-% in 4 g Sojaöl ergeben bei 120° und 15 l Luft/h im Rancimat test zeigten.

Substanz	Schutzfaktor
ASG I pur; löst sich nicht	1,22
ASG I in Ethanol gelöst	3,07
Ascorbylpalmitat	2,01
Vitamin E	0,94
Sojaöl	1,00
Ethanol	0,97

45 [0215] In Ethanol vorgelöstes ASG I zeigt in diesem Test einen hervorragenden Schutzfaktor. Das reine ASG I löst sich nur teilweise in dem Sojaöl und liefert daher den niedrigeren Schutzfaktor.

Vergleichsversuch zur antioxidantie Aktivität

50 [0216] Die Wirksamkeit von **ASG1** wird mit der seiner Ausgangssubstanzen Vitamin C und Gallussäure verglichen. Die Tabelle zeigt die antioxidative Wirkung von **ASG1** im Vergleich zu Vitamin C und Gallussäure gemessen nach den jeweiligen oben beschriebenen Testmethoden.

Test	ASG1	Vitamin C	Gallussäure	Vitamin C + Gallussäure
DPPH	0,08	0,27	0,10	0,12

(fortgesetzt)

Test	ASG1	Vitamin C	Gallussäure	Vitamin C + Gallussäure
TEAC	3,65	1	2,76	---
Lipidtest	0,69	0,09	0,37	---

[0217] Es zeigt sich, dass ASG1 den beiden isolierten Teilkomponenten bzw. deren physikalischer Mischung weit überlegen ist.

Zeitabhängigkeit der Antioxidativen Wirkung

[0218] Die Untersuchung erfolgt mit einer 1 Mol-%igen Lösung von **ASG1** in EtOH:H₂O im Volumenverhältnis von 1:1 bei 40 °C; es wird mit den Referenzsubstanzen Vitamin C und 6-Ascorbylpalmitat unter den gleichen Bedingungen verglichen. Die reduzierende Wirkung jeder Substanz (DPPH-Test) über den Zeitverlauf wird untersucht und ausgedrückt als Menge der erforderlichen Substanz in mg zur Hemmung von 1 mmol des DPPH-Radikals (Fig. 1). Die Ergebnisse dieser Untersuchung zeigen, dass **ASG1** nicht nur ein wirksames Antioxidans ist, sondern auch eine lang anhaltende und stabile antioxidative Wirkung besitzt. Nach 90 Tagen Lagerung bei 40 °C bleibt die antioxidative Wirkung von **ASG1** erhalten. Vitamin C und Ascorbylpalmitat verlieren ihre antioxidative Wirkung über diesen Zeitraum.

Bei beiden Substanzen wird ein erheblicher Aktivitätsverlust beobachtet.

[0219] Beachtlich ist dabei, dass **ASG1** als reine Substanz zwar stabil ist, in wässriger Lösung allerdings der Hydrolyse unterliegt. Unter Lagerbedingungen (90 Tage bei 40 °C, 1 Molprozent-Lösung in EtOH:H₂O) bleiben nach 30 Tagen nur 50 % der Anfangskonzentration von **ASG1** erhalten. Dennoch zeigen die Hydrolyseprodukte von **ASG1** eine konstante antioxidative Wirkung, im Gegensatz zu den anderen Vitamin C - Derivaten.

NO-Prooxidative Wirkung

[0220] Ein Nachteil einiger Antioxidantien ist der, dass sie insbesondere bei Anwesenheit von Übergangsmetallen wie Eisen und Kupfer prooxidative Wirkungen auf andere Moleküle haben. Ein typisches Beispiel für ein Antioxidans mit prooxidativer Wirkung ist Vitamin C. *In vitro* bildet die Kombination von Ascorbat, Wasserstoffperoxid und Übergangsmetallionen eine hochgradig prooxidative Mischung, die Hydroxylradikale erzeugt, die beinahe jede Art von Molekül oxidieren können.

Es wird daher untersucht, ob **ASG1** eine durch Metallübergänge hervorgerufene prooxidative Wirkung besitzt. Eine einfache UVspektralphotometrische Methode (Graf, E.; Mahoney, J.R.; Bryant, R.G.; Eaton, J.W. *J. Biol. Chem.* **1984**, 259, 3620) wird benutzt, um die Wirksamkeit von **ASG1** als Chelatbildner für Fe³⁺ und Cu²⁺ zu bestimmen. Das Ergebnis ist grafisch in Fig. 2 dargestellt.

Die benutzte Methode beruht auf dem Prinzip, dass die durch Metallionen katalysierte Bildung von Hydroxylradikalen die Verfügbarkeit von mindestens einer Eisenkoordinationsstelle erfordert, die entweder frei oder durch einen leicht dissoziablen Liganden wie Wasser besetzt ist. Diese Koordination mit Wasser kann vollständig durch stärkere Liganden wie Azidanion (N₃⁻) ersetzt werden. ASG1-Fe³⁺ zeigte charakteristische Extinktionen bei 215 nm und 268 nm. Es ist keine durch N₃⁻ induzierte Verschiebung in der Extinktion des Komplexes zu erkennen, die auf die starken komplexbildenden Eigenschaften von ASG1 hindeutet. In diesem Komplex ist keine Eisenkoordinationsstelle verfügbar. Daher ist der Schluss möglich, dass **ASG1** *in vitro* keine prooxidative Wirkung besitzt.

Beispiel 3: Einfluss auf die Tyrosinase-Aktivität

[0221] Tyrosinase ist das Schlüsselenzym bei der Melanin-Synthese. Daher eignen sich Substanzen, welche die Tyrosinase-Aktivität hemmen als hautaufhellende Wirkstoffe.

Test mit Substrat L-Tyrosin

[0222] Die Wirkung wird auch mit L-Tyrosin als Substrat untersucht und mit der von Referenzsubstanzen verglichen. Die Substanzen und Tyrosinase (10 Einheiten) werden 10 Minuten auf Eis vorinkubiert; danach wird Tyrosin zugegeben (Endkonzentration 4 mM), und die Platten werden 1 Stunde lang bei 37 °C inkubiert. Die optische Dichte an jedem Prüfpunkt wird bei 450 nm gegen die entsprechende Kontrolle ohne Enzym gemessen. Die Ergebnisse dieser Untersuchung sind in der folgenden Tabelle gezeigt.

Substanz	IC ₅₀ (mM)
ASG1	0,109
Vitamin C	0,998 ^b
MAP	33,09
Kojisäure	0,083

- 5 [0223] Es zeigt sich, dass **ASG1** eine Hemmwirkung aufweist, die mit der der als Referenzsubstanz verwendeten
 10 Kojisäure vergleichbar ist. Die IC₅₀ (Konzentration, die die Tyrosinaseaktivität um 50 % reduziert) beträgt 0,109 mM.
 ASG1 ist auch Vitamin C deutlich überlegen, das ein bekannter Tyrosinasehemmer ist.

Beispiel 4: Antioxidantien Mischungen

15 Beispiel 4a

[0224]

Propylenglycol	etwa 55 %
ASG I (aus Beispiel 1)	19.5 - 22.0%
Ascorbylpalmitat	9.5 - 11.0 %
Fettsäure-Monoglyceride	etwa 10 %
Zitronensäure	etwa 5 %

Beispiel 4b

[0225]

Propylenglycol	etwa 55 %
Butylhydroxytoluol	19.5 - 22.0 %
ASG I (aus Beispiel 1)	9.5 - 11.0%
Fettsäure-Monoglyceride	etwa 10 %
Zitronensäure	etwa 5 %

40 Beispiel 4c

[0226]

PEG 400	etwa 69 %
α -, β -, γ -, δ -Tocopherol	21 - 27 %
ASG I (aus Beispiel 1)	4 - 6 %
Ascorbinsäure	0.8 - 1.2 %
Zitronensäure	etwa 1 %

50 Beispiel 4d

[0227]

Ethanol	etwa 45 %
Tocopherol	23 - 29 %

(fortgesetzt)

5	ASG I (aus Beispiel 1)	4 - 6 %
	Caprylsäure / Capronsäure Triglyceride	etwa 20 %
10	Ascorbinsäure	0.8 - 1.2 %
	Zitronensäure	etwa 1 %

Beispiel 4e**[0228]**

15	DL- α -Tocopherol	24 - 27 %
	ASG I (aus Beispiel 1)	18 - 22%
20	Lecithin	Etwa 25 %
	Glycerinmonostearat	Etwa 20 %
	Glycerinmonooleat	Etwa 7,5 %
	Zitronensäure	Etwa 2.5 %

Beispiel 4f**[0229]**

30	DL- α -Tocopherol	24 - 27 %
	ASG I (aus Beispiel 1)	9-11%
35	Lecithin	Etwa 25 %
	Ascorbylpalmitat	9 - 11 %
	Glycerinmonostearat	Etwa 20 %
	Glycerinmonooleat	Etwa 7,5 %
	Zitronensäure	Etwa 2.5 %

Beispiel 5: Zubereitungen

[0230] Im folgenden werden beispielhaft Rezepturen für kosmetische Zubereitungen angegeben, die Verbindungen nach Beispielen 1 - 3 enthalten. Im übrigen sind die INCI-Bezeichnungen der handelsüblichen Verbindungen angegeben.

45 UV-Pearl, OMC steht für die Zubereitung mit der INCI-Bezeichnung:

[0231] Water (for EU: Aqua), Ethylhexyl Methoxycinnamate, Silica, PVP, Chlorphenesin, BHT; diese Zubereitung ist im handel unter der Bezeichnung Eusolex®UV Pearl™OMC von der Merck KGaA, Darmstadt erhältlich.

50 Die anderen in den Tabellen angegebenen UV-Pearl sind jeweils analog zusammengesetzt, wobei OMC gegen die angegebenen UV-Filter ausgetauscht wurde.

Tabelle 1 W/O-Emulsionen (Zahlen in Gew.-%)

	1-1	1-2	1-3	1-4	1-5	1-6	1-7	1-8	1-9	1-10
Titanium dioxide	2	5								3
ASG I	5	3	2	1	2				1	1
Trimethoxy-ASG I						1	2	1		
Zinc oxide								5	2	
UV-Pearl , OMC	30	15	15	15	15	15	15	15	15	15
Polyglyceryl-3-Dimerate	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
Cera Alba	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3
Hydrogenated Castor Oil	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
Paraffinium Liquidum	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
Caprylic/Capric Triglyceride	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
Hexyl Laurate	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
PVP/Eicosene Copolymer	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Propylene Glycol	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Magnesium Sulfate	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6
Tocopherol	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Tocopheryl Acetate	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Cyclomethicone	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Propylparabene	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
Methylparabene	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15
Water	ad 100									

40

45

50

55

Tabelle 1 (Fortsetzung)

	1-11	1-12	1-13	1-14	1-15	1-16	1-17	1-18
Titanium dioxide	3		2		3		2	5
Benzylidene malonate polysiloxane		1	0,5					
Methylene Bis-Benztriazolyl Tetramethylbutylphenol	1	1	0,5					
ASG I	5	3	2	5	1	3	7	2
Polyglyceryl-3-Dimerate	3	3	3	3				
Cera Alba	0,3	0,3	0,3	0,3	2	2	2	2
Hydrogenated Castor Oil	0,2	0,2	0,2	0,2				
Paraffinium Liquidum	7	7	7	7				
Caprylic/Capric Triglyceride	7	7	7	7				
Hexyl Laurate	4	4	4	4				
PVP/Eicosene Copolymer	2	2	2	2				
Propylene Glycol	4	4	4	4				
Magnesium Sulfate	0,6	0,6	0,6	0,6				
Tocopherol	0,5	0,5	0,5	0,5				
Tocopheryl Acetate	0,5	0,5	0,5	0,5	1	1	1	1
Cyclomethicone	0,5	0,5	0,5	0,5				
Propylparabene	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
Methylparabene	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15
Dicocoyl Pentyerythrityl Citrate (and) Sorbitan Sesquioleate (and) Cera Alba (and) Aluminium Stearate					6	6	6	6
PEG-7 Hydrogenated Castor Oil					1	1	1	1
Zinc Stearate					2	2	2	2
Oleyl Erucate					6	6	6	6
Decyl Oleate					6	6	6	6
Dimethicone					5	5	5	5
Tromethamine					1	1	1	1
Glycerin					5	5	5	5
Allantoin					0,2	0,2	0,2	0,2
water	ad 100							

Tabelle 1 (Fortsetzung)

	1-19	1-20	1-21	1-22	1-23	1-24	1-25	1-26	1-27	1-28	1-29
Titanium dioxide	2	5								3	3
Benzylidene malonate polysiloxane			1					1	1		
Methylene Bis-Benztriazolyl Tetramethylbutylphenol					1	2	1			1	
Zinc oxide							5	2			
Dimethoxy-ASG I	5	5	5	5	7	5	5	5	5	5	8
UV-Pearl, OCR		10									5
UV-Pearl, EthylhexylDimethylPABA			10								
UV-Pearl, Homosalate				10							
UV-Pearl, Ethylhexyl salicylate					10						
UV-Pearl, OMC, BP-3						10					
UV-Pearl, OCR, BP-3							10				
UV-Pearl, Ethylhexyl Dimethyl PABA, BP-3								10			
UV-Pearl, Homosalate, BP-3									10		
UV-Pearl, Ethylhexyl salicylate, BP-3										10	
BMDBM											2
UV-Pearl OMC, 4- Methylbenzylidene Camphor	25										
Polyglyceryl-3-Dimerate	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
Cera Alba	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3
Hydrogenated Castor Oil	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
Paraffinium Liquidum	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
Caprylic/Capric Triglyceride	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
Hexyl Laurate	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
PVP/Eicosene Copolymer	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Propylene Glycol	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Magnesium Sulfate	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6
Tocopherol	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Tocopheryl Acetate	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Cyclomethicone	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Propylparabene	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
Methylparabene	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15
Water											ad 100

Tabelle 2: O/W-Emulsionen, Zahlen in Gew.-%

	2-1	2-2	2-3	2-4	2-5	2-6	2-7	2-8	2-9	2-10
Titanium dioxide		2	5							3
Methylene Bis-Benztriazolyl Tetramethylbutylphenol						1	2	1		
7,8,3',4'-Tetrahydroxyflavon				1	2				1	1
4'-Methoxy-6-hydroxyflavon	1	3		2		5		5	2	
Trimethoxy-ASG I	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
ASG I	1	5	4		6		7		2	1
4-Methylbenzyliden Camphor	2		3		4		3		2	
BMDBM	1	3		3	3		3	3	3	
Stearly Alcohol (and) Steareth-7 (and) Steareth-10	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
Glyceryl Stearate (and) Ceteth-20	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
Glyceryl Stearate	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
Microwax	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Cetearyl Octanoate	11,5	11,5	11,5	11,5	11,5	11,5	11,5	11,5	11,5	11,5
Caprylic/Capric Triglyceride	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
Oleyl Oleate	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
Propylene Glycol	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Glyceryl Stearate SE										
Stearic Acid										
Persea Gratissima										
Propylparabene	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
Methylparabene	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15
Tromethamine			1,8							
Glycerin										
Water	ad 100									

Tabelle 2 (Fortsetzung)

	2-11	2-12	2-13	2-14	2-15	2-16	2-17	2-18
Titanium dioxide	3		2				2	5
Benzylidene malonate polysiloxane		1	0,5					
Methylene Bis-Benztriazolyl Tetramethylbutylphenol	1	1	0,5					
4'-Methoxy-7- β -glucosidflavon				1	2			
7,8,3',4'-Tetrahydroxyflavon	1	3		2		5		5
ASG I	5	5	5	5	5	5	5	5
6,3',4'-Trihydroxyflavon	1	5	4		6		7	
Zinc oxide			2					
UV-Pearl, OMC	15	15	15	30	30	30	15	15
4-Methylbenzyliden Camphor				3				
BMDBM				1				
Phenylbenzimidazole Sulfonic Acid					4			
Stearyl Alcohol (and) Steareth-7 (and) Steareth-10	3	3	3	3				
Glyceryl Stearate (and) Ceteth-20	3	3	3	3				
Glyceryl Stearate	3	3	3	3				
Microwax	1	1	1	1				
Cetearyl Octanoate	11,5	11,5	11,5	11,5				
Caprylic/Capric Triglyceride	6	6	6	6	14	14	14	14
Oleyl Oleate	6	6	6	6				
Propylene Glycol	4	4	4	4				
Glyceryl Stearate SE					6	6	6	6
Stearic Acid					2	2	2	2
Persea Gratissima					8	8	8	8
Propylparabene	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
Methylparabene	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15
Tromethamine					1,8			
Glycerin					3	3	3	3
Water	ad 100							

Tabelle 2 (Fortsetzung)

	2-19	2-20	2-21	2-22	2-23	2-24	2-25	2-26	2-27	2-28
Titanium dioxide							3	3		2
Benzylidene malonate polysiloxane	1	2				1	1		1	0,5
Dimethoxy-ASG I				1	2				1	1
ASG I	1	3		2		5		5	2	
Trimethoxy-ASG I	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
4',7-Dihydroxyflavon	1	5	4		6		7		2	1
Methylene Bis-Benztriazolyl Tetramethylbutylphenol			1	2	1			1	1	0,5
Zinc oxide					5	2				2
UV-Pearl , OMC	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15
Caprylic/Capric Triglyceride	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14
Oleyl Oleate										
Propylene Glycol										
Glyceryl Stearate SE	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
Stearic Acid	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Persea Gratissima	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
Propylparabene	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
Methylparabene	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15
Glyceryl Stearate, Ceteareth-20, Ceteareth-10, Cetearyl Alcohol, Cetyl Palmitate										
Ceteareth-30										
Dicaprylyl Ether										
Hexyldecanol, Hexyldeyllaurate										
Cocoglycerides										
Tromethamine										
Glycerin	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
Water	ad									
	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100

Tabelle 3: Gele, Zahlen in Gew.-%

	3-1	3-2	3-3	3-4	3-5	3-6	3-7	3-8	3-9	3-10
a = aqueous gel										
Titanium dioxide		2	5							3
ASG I				1	2				1	1
7,8,3',4'-Tetrahydroxyflavon	1	3		2		5		5	2	
ASG I	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
4',7-Dihydroxyflavon	1	5	4		6		7		2	1
Benzylidene malonate polysiloxane			1	1	2				1	1
Methylene Bis-Benztriazolyl Tetramethylbutylphenol		1				1	2	1		
Zinc oxide				2				5	2	
UV-Pearl , Ethylhexyl Mehtoxycinnamat	30	15	15	15	15	15	15	15	15	15
4-Methylbenzyliden Camphor					2					
Butylmethoxydibenzoylmethane		1								
Phenylbenzimidazole Sulfonic Acid			4							
Prunus Dulcis	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Tocopheryl Acetate	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Caprylic/Capric Triglyceride	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
Octyldodecanol	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Decyl Oleate	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
PEG-8 (and) Tocopherol (and) Ascorbyl Palmitate (and) Ascorbic Acid (and) Citric Acid	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
Sorbitol	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Polyacrylamide (and) C13-14 Isoparaffin (and) Laureth-7	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
Propylparabene	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
Methylparabene	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15
Tromethamine			1,8							
Water	ad									
	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100

Tabelle 3 (Fortsetzung)

	3-11	3-12	3-13	3-14	3-15	3-16	3-17	3-18
a = aqueous gel				a	a	a	a	a
Titanium dioxide	3		2					
Benzylidene malonate polysiloxane		1	0,5	1	2			
Methylene Bis-Benztriazolyl Tetramethylbutylphenol	1	1	0,5			1	2	1
7,8,3',4'-Tetrahydroxyflavon				1	2			
4'-Methoxy-6-hydroxyflavon	1	3		2		5		5
ASG I	5	5	5	5	5	5	5	5
6,3',4'-Trihydroxyflavon	1	5	4		6		7	
Zinc oxide			2					
UV-Pearl, Ethylhexyl Mehtoxycinnamat	15	15	15	15	15	15	15	15
Prunus Dulcis	5	5	5					
Tocopheryl Acetate	0,5	0,5	0,5					
Caprylic/Capric Triglyceride	3	3	3					
Octyldodecanol	2	2	2					
Decyl Oleate	2	2	2					
PEG-8 (and) Tocopherol (and) Ascorbyl Palmitate (and) Ascorbic Acid (and) Citric Acid	0,05	0,05	0,05					
Sorbitol	4	4	4	5	5	5	5	5
Polyacrylamide (and) C13-14 Isoparaffin (and) Laureth-7	3	3	3					
Carbomer				1,5	1,5	1,5	1,5	1,5
Propylparabene	0,05	0,05	0,05					
Methylparabene	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15
Allantoin				0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
Tromethamine				2,4	2,4	2,4	2,4	2,4
Water	ad 100							

Tabelle 3 (Fortsetzung)

	3-19	3-20	3-21	3-22	3-23	3-24	3-25	3-26	3-27	3-28
7,8,3',4'-Tetrahydroxyflavon				1	2				1	1
ASG I	1	3		2		5		5	2	
Trimethoxy-ASG I	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
4',7-Dihydroxyflavon	1	5	4		6		7		2	1
UV-Pearl , OMC	30	30	15	15	15	11	12	15	15	15
Phenylbenzimidazole Sulfonic Acid		4	4							
Sorbitol	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Carbomer	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5
Propylparabene										
Methylparabene	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15
Allantoin	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
Tromethamine	2,4	4,2	4,2	2,4	2,4	2,4	2,4	2,4	2,4	2,4
Water	ad									
	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

Tabelle 3 (Fortsetzung)

	3-29	3-30	3-31	3-32	3-33	3-34	3-35	3-36
5	4'-Methoxy-7- β -glucosidflavon			1	2			
10	7,8,3',4'-Tetrahydroxyflavon	1	3		2		5	5
15	ASG I	5	5	5	5	5	5	5
20	Trimethoxy-ASG I	1	5	4		6		7
25	UV-Pearl, OMC	15	10		10	10	10	15
30	UV-Pearl, OCR			10				
35	UV-Pearl, OMC, Methylene Bis-Benztriazolyl Tetramethylbutylphenol		7		6			
40	UV-Pearl, Ethylhexyl salicylate, BMDBM			10				
45	Disodium Phenyl Dibenzimidazole Tetrasulfonate		3			3		3
50	Phenylbenzimidazole Sulfonic Acid		2			2	3	3
55	Prunus Dulcis	5	5	5				
60	Tocopheryl Acetate	0,5	0,5	0,5				
65	Caprylic/Capric Triglyceride	3	3	3				
70	Octyldodecanol	2	2	2				
75	Decyl Oleate	2	2	2				
80	PEG-8 (and) Tocopherol (and) Ascorbyl Palmitate (and) Ascorbic Acid (and) Citric Acid	0,05	0,05	0,05				
85	Sorbitol	4	4	4	5	5	5	5
90	Polyacrylamide (and) C13-14 Isoparaffin (and) Laureth-7	3	3	3				
95	Carbomer				1,5	1,5	1,5	1,5
100	Propylparabene	0,05	0,05	0,05				
105	Methylparabene	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15
110	Allantoin				0,2	0,2	0,2	0,2
115	Tromethamine				2,4	2,4	2,4	2,4
120	Water	Ad 100						

Verzeichnis der Figuren

[0232]

5 Fig. 1: Vergleich der antioxidativen Wirkung von **ASG1**, Vitamin C und Ascorbylpalmitat nach Lagerung von 0, 30, 60 und 90 Tagen (DPPH-Assay).

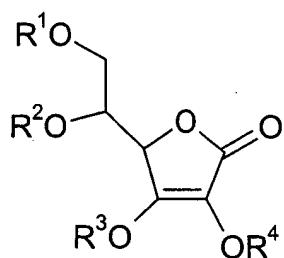
10 Fig. 2: UV-Spektren für den ASG1-Fe³⁺-Komplex vor (-) und nach Zugabe von NaN₃ (----)

10

Patentansprüche

15 1. Zubereitung mit antioxidanten Eigenschaften, enthaltend zumindest eine Verbindung der Formel I, oder ein kosmetisch, dermatologisch bzw. pharmakologisch verträgliches Salz oder Derivat davon,

15



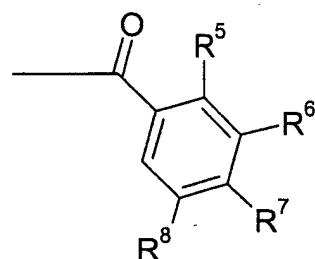
I

wobei R¹ bis R⁴ gleich oder verschieden sein können und ausgewählt sind aus

30

- H
- C₆₋₂₈-Alkylcarbonsäureresten
- C₆₋₂₈-Alkenylcarbonsäureresten
- Resten gemäß Formel II,

35



II

- wobei R⁵-R⁸ unabhängig voneinander stehen für H, Hydroxy oder C₁₋₆-Alkoxy,

45

mit der Maßgabe dass mindestens einer der Reste R¹ bis R⁴ steht für einen Rest gemäß Formel II.

50

2. Zubereitung nach Anspruch 1, enthaltend zumindest eine Verbindung der Formel I, **dadurch gekennzeichnet**, dass mindestens einer der Reste R¹ bis R⁴ steht für einen Gallussäurerest und vorzugsweise ein anderer der Reste R¹ bis R⁴ steht für einen C₁₂₋₂₄-Fettsäurerest.

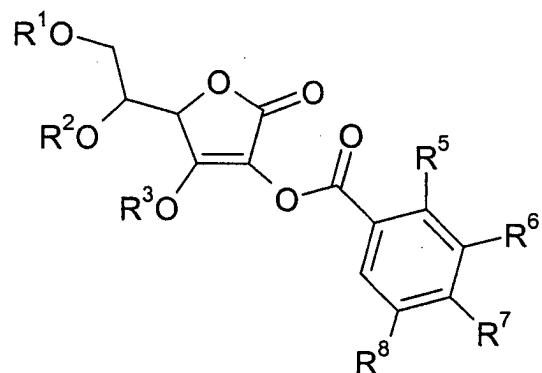
55

3. Zubereitung nach mindestens einem der vorstehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet**, dass es sich bei der zumindest einen Verbindung der Formel I um eine Verbindung ausgewählt aus L-Ascorbyl-6-O-(4-hydroxy-3,5-dimethoxy-)benzoat, L-Ascorbyl-6-O-(3,4-dihydroxy-)benzoat, L-Ascorbyl-6-O-(4-hydroxy-)benzoat, L-Ascorbyl-6-O-(4-methoxy-)benzoat, L-Ascorbyl-6-O-(3-hydroxy-)benzoat, L-Ascorbyl-6-O-(3-methoxy-)benzoat, L-Ascorbyl-6-O-(2,5-dihydroxy-)benzoat und L-Ascorbyl-6-O-(4-hydroxy-3-methoxy-)benzoat handelt.

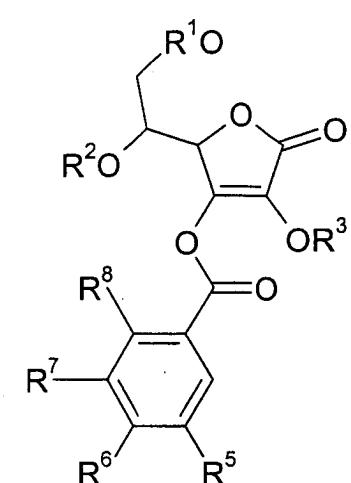
4. Zubereitung nach mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche enthaltend zumindest eine Verbindung der

Formel I, **dadurch gekennzeichnet, dass** die Zubereitungen eine oder mehrere Verbindungen der Formel I in einer Menge von 0,01 bis 20 Gew.-%, vorzugsweise in einer Menge von 0,1 bis 10 Gew.-% enthält.

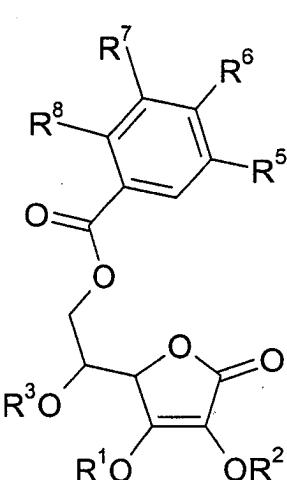
5. Zubereitung nach mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche zum Schutz von Körperzellen gegen oxidativen Stress, insbesondere zur Verzögerung oder Verringerung der Hautalterung, **dadurch gekennzeichnet, dass** sie vorzugsweise ein oder mehrere weitere Antioxidantien und/oder Vitamine, vorzugsweise ausgewählt aus Vitamin-A-Palmitat, Vitamin C und dessen Derivaten, DL- α -Tocopherol, Tocopherol-E-Acetat, Nicotinsäure, Pantothenäure und Biotin enthält.
10. Zubereitung nach mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Zubereitung neben der mindestens einen Verbindung nach Formel I einen oder mehrere UV-Filter enthält, die vorzugsweise ausgewählt sind aus der Gruppe, die 3-(4'-Methylbenzyliden)-dlkampfer, 1-(4-tert-Butylphenyl)-3-(4-methoxyphenyl)propan-1,3-dion, 4-Isopropylbenzoylmethan, 2-Hydroxy-4-methoxybenzophenon, Methoxyzimtsäureoctylester, 3,3,5-Trimethyl-cyclohexylsalicylat, 4-(Dimethylamino)benzoësäure2-ethylhexylester, 2-Cyano-3,3-diphenylacrylsäure-2-ethylhexylester, 2-Phenylbenzimidazol-5-sulfonsäure sowie ihre Kalium-, Natrium- und Triethanolaminsalze enthält.
15. Zubereitung nach mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet, dass** die Zubereitung ein Arzneimittel, insbesondere ein Arzneimittel geeignet zur Prophylaxe und/oder Behandlung von ischämischen reperfusions Schäden nach Organtransplantationen oder Herzattacken.
20. Antioxidans, **dadurch gekennzeichnet, dass** es mindestens eine Verbindung der Formel I mit Resten gemäß Anspruch 1 enthält.
25. Antioxidans nach Anspruch 8, **dadurch gekennzeichnet, dass** es ein oder mehrere weitere Antioxidantien und/oder Vitamine, vorzugsweise ausgewählt aus Vitamin-A-Palmitat, Vitamin C und dessen Derivaten, DL- α -Tocopherol, Tocopherol-E-Acetat, Nicotinsäure, Pantothenäure und Biotin enthält.
30. Verfahren zur Herstellung einer Zubereitung **dadurch gekennzeichnet, dass** eine Verbindung der Formel I mit Resten gemäß Anspruch 1 mit einem kosmetisch oder dermatologisch oder pharmakologisch geeignetem Träger vermischt wird.
35. Verfahren nach Anspruch 10, **dadurch gekennzeichnet, dass** die Verbindung nach Formel I hergestellt wird durch Veresterung von Ascorbinsäure, mit ggf. in geeigneter Weise geschützten Hydroxygruppen, mit mindestens einer Hydroxybenzoësäure oder einem aktivierten Derivat davon und ggf. einer Alkyl- oder Alkenyl-carbonsäure bzw. einem aktivierten Derivat davon.
40. Verwendung einer Verbindung der Formel I, wobei die Variablen die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung aufweisen, zur Herstellung eines Arzneimittel geeignet zur Prophylaxe und/oder Behandlung von ischämischen reperfusions Schäden nach Organtransplantationen oder Herzattacken.
45. Verwendung einer Verbindung der Formel I, wobei die Variablen die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung aufweisen, als schnell wirkendes Antioxidationsmittel.
50. Verwendung einer Verbindung der Formel I, wobei die Variablen die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung aufweisen, als hautaufhellenden Wirkstoff.
55. Verwendung einer Verbindung der Formel I, wobei die Variablen die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung aufweisen, als Hemmer bzw. Inhibitor für Tyrosinase Aktivität bzw. als Hemmer bzw. Inhibitor für die Melanin Synthese.
60. Verwendung einer Verbindung der Formel I, wobei die Variablen die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung aufweisen, als Wirkstoff zur Stabilisierung von Formulierungen gegen oxidativen Abbau.
65. Verwendung einer Verbindung der Formel I, wobei die Variablen die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung aufweisen, als Chelatkomplexbildner.
70. Verbindungen nach Formel Ia-c



Ia



Ib



Ic

wobei R¹ bis R³ jeweils unabhängig voneinander stehen für

- 55
- H
 - C₆₋₂₈-Alkylcarbonsäureresten
 - C₆₋₂₈-Alkenylcarbonsäureresten
 - Mono-, Di-, Tri-, oder Tetrahydroxybenzoësäureresten,

und R⁵-R⁸ unabhängig voneinander stehen für H, Hydroxy oder C₁₋₆-Alkoxy, mit der Maßgabe, dass in Formel Ic mindestens einer der Reste R¹ bis R³ steht für einen C₆₋₂₈-Alkylcarbonsäurerest oder einen C₆₋₂₈-Alkenylcarbonsäurerest.

- 5 19. Verbindungen nach Anspruch 18, **dadurch gekennzeichnet, dass** es sich um L-Ascorbyl-6-O-(4-hydroxy-3,5-dimethoxy-)benzoat, L-Ascorbyl-6-O-(3,4-dihydroxy-)benzoat, L-Ascorbyl-6-O-(4-hydroxy-)benzoat, L-Ascorbyl-6-O-(4-methoxy-)benzoat, L-Ascorbyl-6-O-(3-hydroxy-)benzoat, L-Ascorbyl-6-O-(3-methoxy-)benzoat, L-Ascorbyl-6-O-(2,5-dihydroxy-)benzoat, L-Ascorbyl-6-O-(4-hydroxy-3-methoxy-)benzoat, L-Ascorbyl-3-O-Gallat, L-Ascorbyl-2-O-Gallat, L-Ascorbyl-6-O-Gallat-3-O-Palmitat oder L-Ascorbyl-3-Ö-Gallat-6-O-Palmitat handelt.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

Fig. 1

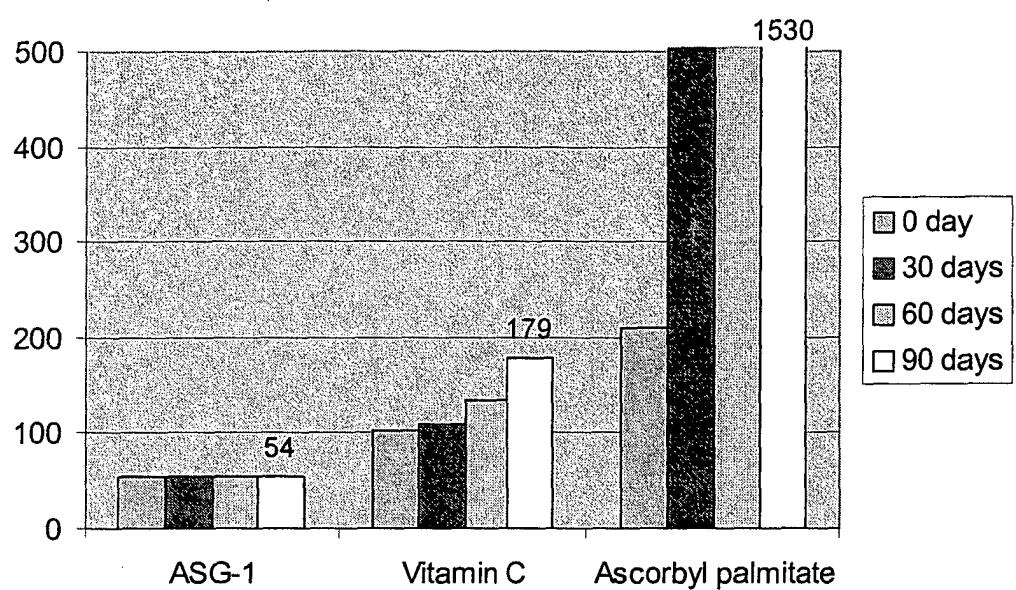
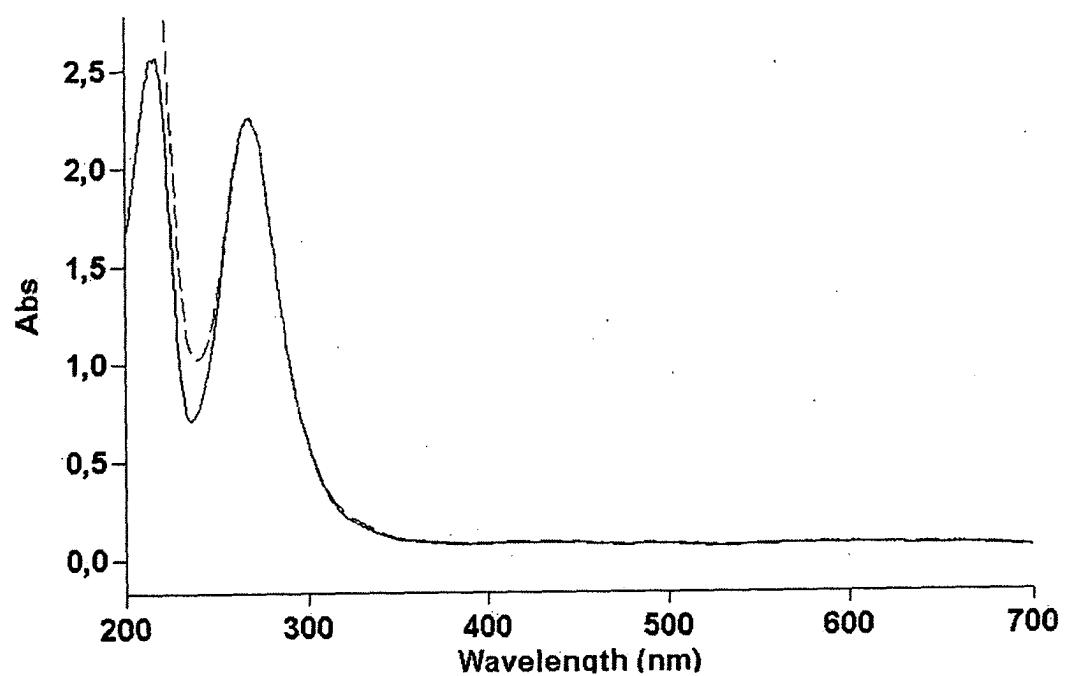


Fig. 2





EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrift Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.Cl.7)
X	NOMURA H., SUGIMOTO K.: "Synthesis of L-Ascorbic Acid Derivatives stabilized against Oxidation" CHEM. PHARM. BULL., Bd. 14, Nr. 9, 1966, Seiten 1039-1044, XP009042908 * Verbindungen III, IV, V, VI, IX * -----	18	A61K31/375 A61P17/16 A61P3/02 A61K7/48
X	IMAI, YOSHIO: "The antiscorbutic activity of some O-benzoyl derivatives of L-ascorbic acid in guinea pigs" CHEMICAL & PHARMACEUTICAL BULLETIN , 14(9), 1045-8 CODEN: CPBTAL; ISSN: 0009-2363, 1966, XP009043129 * Seite 1047, Absatz 1 - Seite 1048, Absatz 2; Tabelle II * -----	1,4,7,8, 10,11,18	
X	IMAI, YOSHIO ET AL: "Antiscorbutic activity of O-benzoyl derivatives of L-ascorbic acid in guinea pigs" JAPANESE JOURNAL OF PHARMACOLOGY , 17(2), 330-1 CODEN: JJPAAZ; ISSN: 0021-5198, 1967, XP009043128 * Tabelle I * -----	1,4,7,8, 10,11,18	RECHERCHIERTE SACHGEBiete (Int.Cl.7) A61K
X,D	GAN, LIXIAN ET AL: "Preparation and antioxidant activities of phenolic esters and ethers of L-ascorbic acid" JOURNAL OF CARBOHYDRATE CHEMISTRY , 17(3), 397-404 CODEN: JCACDM; ISSN: 0732-8303, 1998, XP009013604 * Seite 399, Zeile 1 - Seite 400, Zeile 2; Abbildung 1 * * Seite 397, Zeile 1 - Seite 398, Zeile 2 * ----- ----- -/-	1,3,4,7, 8,10,11, 19	
3	Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt		
	Recherchenort München	Abschlußdatum der Recherche 31. Januar 2005	Prüfer Tardi, C
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE		T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldeatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus anderen Gründen angeführtes Dokument & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument	
EPO FORM 1503 03 82 (P04C03)			



EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.Cl.7)
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betritt Anspruch	
X	TANAKA H ET AL: "PHARMACEUTICAL STUDIES ON ASCORBIC ACID DERIVATIVES. I. SYNTHESSES OF ESTERS OF ASCORBIC ACID AND THEIR PHYSICOCHEMICAL PROPERTIES" PHARMACEUTICAL SOCIETY OF JAPAN. JOURNAL - YAKUGAKU ZASSHI, PHARMACEUTICAL SOCIETY OF JAPAN, TOKYO, JP, Bd. 86, Nr. 5, 1966, Seiten 376-383, XP002236531 ISSN: 0031-6903 * Tabelle I; Verbindung XVI *	18	
X	----- US 2 150 140 A (WARNAT KURT) 7. März 1939 (1939-03-07) * Spalte 1, Zeilen 17-21; Ansprüche 1-3 *	1,4,7,8, 10,11	
A	----- JP 10 148970 A (MINOLTA CO LTD) 2. Juni 1998 (1998-06-02) * Verbindungen 11,27 *	1,18	
A	----- PATENT ABSTRACTS OF JAPAN Bd. 1998, Nr. 11, 30. September 1998 (1998-09-30) & JP 10 148970 A (MINOLTA CO LTD), 2. Juni 1998 (1998-06-02) * Zusammenfassung *	1,18	RECHERCHIERTE SACHGEBiete (Int.Cl.7)
X	----- JP 60 004127 A (DAIKIN KOGYO KK) 10. Januar 1985 (1985-01-10) * Seite 164, Spalte 1; Tabelle 2 *	1,4,7,8, 10,11,18	
X	----- PATENT ABSTRACTS OF JAPAN Bd. 009, Nr. 112 (C-281), 16. Mai 1985 (1985-05-16) & JP 60 004127 A (DAIKIN KOGYO KK), 10. Januar 1985 (1985-01-10) * Zusammenfassung *	1,4,7,8, 10,11,18	
	----- -/-		
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
3	Recherchenort München	Abschlußdatum der Recherche 31. Januar 2005	Prüfer Tardi, C
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE		T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus anderen Gründen angeführtes Dokument ----- & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument P : Zwischenliteratur	
EPC/FORM 1503 03/82 (P04C03)			



EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betreff Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.Cl.7)
X	WO 01/47564 A2 (NYCOMED AMERSHAM PLC; PITHER, RICHARD; CHAMPION, SUSAN) 5. Juli 2001 (2001-07-05) * Tabelle 1; Verbindung 11 *	19	
A	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN Bd. 013, Nr. 105 (C-575), 13. März 1989 (1989-03-13) & JP 63 279771 A (NIPPON OIL & FATS CO LTD; others: 01), 16. November 1988 (1988-11-16) * Zusammenfassung *		
A	----- BERGER S., OTTEN M.G., STEINBACH K.: "Oxidation of Palmitoyl- and Benzylascorbate. - A 13C-NMR Study" LIEBIGS ANN. CHEM., 1992, Seiten 1045-1048, XP009043018 D-WEINHEIM * Verbindung 1B *	1,8,10, 18,19	
A	----- EP 1 145 710 A (L'OREAL) 17. Oktober 2001 (2001-10-17) * Absätze [0032] - [0042]; Ansprüche 1,6 *		RECHERCHIERTE SACHGEBiete (Int.Cl.7)
A	----- VESTLING C.S., REBSTOCK M. C.: "2,3-diphenacyl and para-substituted diphenacyl ascorbic acid" J. BIOL. CHEM., Bd. 161, 1945, Seiten 285-291, XP002315328 * das ganze Dokument *		
3 Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
Recherchenort		Abschlußdatum der Recherche	Prüfer
München		31. Januar 2005	Tardi, C
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE			
X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : nichtschriftliche Offenbarung P : Zwischenliteratur			
T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus anderen Gründen angeführtes Dokument & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument			

**ANHANG ZUM EUROPÄISCHEN RECHERCHENBERICHT
ÜBER DIE EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG NR.**

EP 04 02 1292

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten europäischen Recherchenbericht angeführten Patentdokumente angegeben.

Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am
Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

31-01-2005

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung		Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
US 2150140	A	07-03-1939	KEINE			
JP 10148970	A	02-06-1998	US	6132916 A		17-10-2000
JP 60004127	A	10-01-1985	JP	1751260 C		08-04-1993
			JP	4037802 B		22-06-1992
WO 0147564	A2	05-07-2001	AU	2206401 A		09-07-2001
			CA	2394959 A1		05-07-2001
			EP	1239886 A2		18-09-2002
			JP	2003518512 T		10-06-2003
			US	2003153736 A1		14-08-2003
JP 63279771	A	16-11-1988	KEINE			
EP 1145710	A	17-10-2001	FR	2807320 A1		12-10-2001
			EP	1145710 A1		17-10-2001
			JP	2001316261 A		13-11-2001
			US	2003176366 A1		18-09-2003
			US	2002042380 A1		11-04-2002